



**Andreia Isabel de
Sousa Almeida**

**Síntese e transformação de 4-quinolonas e
quinolinas**



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2012

**Andreia Isabel de
Sousa Almeida**

Síntese e transformação de 4-quinolonas e quinolinas

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Apoio financeiro do POPH – QREN.



Apoio financeiro da FCT e do FSE no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Social Europeu

Aos meus pais.
Ao Pedro.

o júri

presidente

Prof. Doutor Joaquim Arnaldo Carvalho Martins

professor catedrático do Departamento de Eletrónica, Telecomunicações e Informática da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Carlos Alberto Mateus Afonso

professor catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria Manuela Marques Raposo

professora associada da Escola de Ciências da Universidade do Minho

Prof. Doutora Paula Alexandra de Carvalho Gomes

professora auxiliar com agregação da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto

professora auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador deste trabalho, o meu sincero reconhecimento pelos preciosos ensinamentos que me transmitiu, dispensando-me uma disponibilidade e amizade constante ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, Professor Catedrático do grupo de disciplinas de Química Orgânica, do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, pelo apoio prestado ao longo da realização deste trabalho.

À Doutora Diana Pinto, pela disponibilidade prestada ao longo da execução do trabalho e pelos ensinamentos que me transmitiu.

À Universidade de Aveiro, ao Departamento de Química e a todos os seus funcionários pela disponibilização dos meios necessários à execução experimental deste trabalho.

Ao Dr. Hilário Tavares, agradeço a disponibilidade e o contributo prestados na obtenção dos espectros de RMN.

À Dra. Cristina Barros agradeço a disponibilidade e o contributo prestados na obtenção de espectros de massa.

À Dra. Maria Fernanda Lucas e à Dra. Maria Manuela Marques agradeço a disponibilidade e o contributo prestados na obtenção das análises elementares.

À Fundação para a Ciência e Tecnologia, pela concessão de uma Bolsa de Doutoramento (SFRH / BD / 40632 / 2007) que permitiu a realização deste trabalho e ao FSE pelo apoio financeiro no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.

A todos os colegas de laboratório, agradeço a ajuda e o companheirismo demonstrado durante este período de convivência.

À Andrea, à Cristina Oliva, à Diana Patoilo e em especial à Clementina, minhas ex-colegas de laboratório que partilharam comigo conhecimentos e que sempre tiveram uma palavra de incentivo, obrigada pelo vosso apoio e amizade.

À Mafalda, à Joana Pinto, ao Francisco, ao Hélio, à Sandrina, à Carla, à Ana, à Kelly e ao Samuel porque sei que ao logo do dia de trabalho não me esperam apenas reações e balões, mas também o vosso sorriso e momentos divertidos.

À Eliana, à Magna e à Cristina o meu obrigada pelos nossos cafés e conversas, sei que estiveram sempre presentes, dispostas a me ouvir e sempre com uma palavra amiga de apoio.

Às minhas amigas de infância Paula e Vanessa e às minhas primas Anita, Joana e Catarina pois sei que mesmo longe estão sempre perto.

À Raquel e à Vera, as minhas companheiras das quinolonas, obrigada por todo o apoio ao longo destes anos...pelos momentos de gargalhadas, pelas conversas, pelos sorrisos, pela partilha, pela confiança, pelo carinho, pelas palavras sábias e pela motivação.

Aos meus vizinhos Katy, Rui e meninos e à família do Pedro por todo o apoio e amizade.

Ao meu mano, que à sua maneira, também contribuiu para a pessoa que sou hoje.

Aos meus pais e aos meus tios Edite e Augusto um agradecimento muito especial pelo apoio e incentivo que sempre me transmitiram na realização deste trabalho, mas também por tudo o que me ensinaram ao longo da vida e que muito contribuiu para a minha formação.

Ao Tetrakys...que nasceu e cresceu com este projeto e que apesar dos contratempos, foi um elemento muito importante no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Pedro.

palavras-chave

Quinolin-4(1*H*)-onas, acridin-4(1*H*)-onas, furo[3,2-*c*]quinolinas, pirrolo[3,2-*c*]quinolinas, reação de Heck, reação de Sonogashira, radiação micro-ondas.

resumo

Compostos do tipo quinolin-4(1*H*)-ona e quinolina estão presentes em diversas moléculas biologicamente ativas, desde alcalóides naturais a fármacos sintéticos disponíveis comercialmente, sendo que, as quinolin-4(1*H*)-onas destacam-se essencialmente pela sua atividade antibiótica de largo espectro. Este tipo de compostos têm sido alvo de intensa pesquisa na procura de novas moléculas com potencial aplicação na indústria farmacêutica. Nesta dissertação estabeleceram-se novos métodos de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas e quinolinas e estudou-se a sua reatividade em algumas transformações químicas.

No primeiro capítulo apresenta-se uma breve revisão bibliográfica sobre a ocorrência natural, atividade biológica e métodos de síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas e acridin-9(10*H*)-onas. Seguidamente, descreve-se a síntese de novas (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas a partir da ciclização de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas, que são obtidas através da reação da 2'-aminoacetofenona com derivados do ácido cinâmico. Neste capítulo estão também descritas as transformações das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas em acridin-9(10*H*)-onas através de reações de Diels-Alder com a *N*-metilmaleimida. No entanto, antes de se proceder ao estudo da reação de Diels-Alder foi necessário efetuar a proteção do grupo amina da 4-quinolona para evitar reações secundárias na reação de cicloadição. O estudo da proteção direta do grupo amina das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas conduziu à síntese de derivados da 2-estiril-4-metoxiquinolina como produtos secundários. A falta de regioseletividade na reação de proteção levou a uma alteração da estratégia e as (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas foram sintetizadas a partir da reação de metilação das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas seguida de ciclização *in situ*. As reações foram efetuadas também sob irradiação com micro-ondas e verificou-se que a principal vantagem desta tecnologia está relacionada com a diminuição drástica do tempo de reação.

O segundo capítulo centra-se no estudo de reações catalisadas por paládio. Apresenta-se uma breve revisão bibliográfica sobre a ocorrência, propriedades biológicas e métodos de síntese de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas e furo[3,2-*c*]quinolinas. Seguidamente, descreve-se a síntese da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona a partir da reação da 2'-aminoacetofenona com o formato de metilo, seguida de iodação na posição 3. A 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona será usada como precursor de novas (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas através de reações de Heck com derivados do estireno. Verificou-se, no entanto, que a reação conduzia a baixos rendimentos e a estratégia utilizada para contornar esta situação foi a proteção do grupo amina da quinolona de partida, levando assim à síntese de novas (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas em bons resultados. Em alguns casos, as reações de Heck deram origem a derivados do produto

secundário ramificado, verificando-se que a reação procede por duas vias mecanísticas. Este estudo foi também efetuado sob irradiação com micro-ondas, no entanto, verificou-se que neste caso esta tecnologia conduz a uma diminuição do tempo, mas também a uma diminuição dos rendimentos. Estudou-se também a reatividade da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona com derivados de arilacetileno em reações de Sonogashira, tendo-se estabelecido novas rotas de síntese de 2-arilfuro[3,2-*c*]quinolinas e, em alguns casos, de 2-aril-3-(feniletinil)furo[3,2-*c*]quinolinas como produtos secundários. A 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona foi também usada como reagente de partida em reações de Sonogashira com o fenilacetileno levando à formação de novas 2-fenil-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-onas.

No terceiro capítulo apresenta-se uma breve revisão bibliográfica sobre a ocorrência natural, atividade biológica e métodos de síntese de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas e descreve-se a síntese de novos derivados destes compostos usando a 4-cloro-3-iodoquinolina como sintão. Assim, fez-se reagir a 4-cloro-3-iodoquinolina, preparada a partir da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona, em reações de Sonogashira, levando ao estabelecimento de novas rotas de síntese de 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas. Seguidamente estudou-se a reatividade das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas em reações de substituição nucleofílica com várias aminas, levando à formação das intermediárias aminoquinolinas que após ciclização conduzem à síntese das novas pirrolo[3,2-*c*]quinolinas. Em alguns casos estes compostos foram também sintetizados num só passo usando como precursor as 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas, embora em piores rendimentos. Neste capítulo é também testada a reatividade da 3-(ariletinil)-4-cloroquinolina e da 4-cloro-3-iodoquinolina com a azida de sódio, tendo-se obtido as 4-aminoquinolinas correspondentes.

Todos os novos compostos sintetizados foram caracterizados estruturalmente recorrendo a estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), incluindo espectros de ^1H e ^{13}C e estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homonuclear e heteronuclear e de efeito nuclear de Overhauser (NOESY). Foram também efectuados, sempre que possível, espectros de massa (EM) e análises elementares ou espectros de massa de alta resolução (EMAR) para todos os novos compostos sintetizados.

keywords

Quinolin-4(1*H*)-ones, acridin-4(1*H*)-ones, furo[3,2-*c*]quinolines, pyrrolo[3,2-*c*]quinolines, Heck reaction, Sonogashira reaction, microwaves.

abstract

Quinolin-4(1*H*)-ones and quinolines are two classes of compounds presented in a wide range of biological active molecules, from natural alkaloids to commercially available synthetic drugs, and quinolin-4(1*H*)-ones stand out by their broad-spectrum of antibiotic activity. Several biological properties highlight these compounds as targets to the scientific community in the way to find new molecules for the pharmaceutical industry. Here, we report on the synthesis and transformation of quinolin-4(1*H*)-ones and quinolines.

In the first chapter a review on the natural occurrence, biological properties and synthetic methods of (*E*)-2-styrylquinolin-4(1*H*)-ones and acridin-9(10*H*)-ones is presented. Then, novel (*E*)-2-styrylquinolin-4(1*H*)-ones are prepared by cyclization of (*E*)-*N*-(2-acetylphenyl)-3-arylacrylamides, which were obtained by the reaction of 2'-aminoacetophenone with cinnamic acid derivatives. The transformation of these compounds into acridin-9(10*H*)-ones by Diels-Alder reaction with *N*-methylmaleimide is also discussed. To avoid side reactions in cycloaddition reactions it was necessary to protect the amino group of (*E*)-2-styrylquinolin-4(1*H*)-ones. This study on the amino group protection leads to the synthesis of 4-methoxy-2-styrylquinolines as by-products. To circumvent the lack of regioselectivity in these reactions, (*E*)-2-styryl-1-methylquinolin-4(1*H*)-ones were synthesized by methylation of (*E*)-*N*-(2-acetylphenyl)-3-arylacrylamides followed by *in situ* cyclization. All these reactions were also performed under microwave irradiation, being the reaction time shortening and good yields the main advantages.

The focus of the second chapter is the palladium catalyzed transformations. First, a review of the natural occurrence, biological properties and synthetic routes of (*E*)-3-styrylquinolin-4(1*H*)-ones and furo[3,2-*c*]quinolines is stated. The synthesis of 3-iodoquinolin-4(1*H*)-one from the reaction of 2'-aminoacetophenone with methyl formate, followed by the 3 iodination are described, and this compound is then used as starting material in the synthesis of (*E*)-3-styrylquinolin-4(1*H*)-ones by Heck reactions with styrenes. Since this reaction proceeds in low yield, so it was necessary to change our strategy by protecting the amino group of the starting quinolone, leading to the synthesis of novel (*E*)-1-methyl-3-styrylquinolin-4(1*H*)-ones in good yields. In some cases, a branched by-product was isolated in the Heck reaction, which means that this reaction proceeds by two mechanistic ways. This study was also performed under microwave irradiation, however in this case, in spite of the reaction time shortening, this method led to lower yields. It was also studied the reactivity of 3-iodoquinolin-4(1*H*)-one in Sonogashira reactions with arylacetylenes, leading to the synthesis of novel furo[3,2-*c*]quinolines and also to 2-aryl-3-(phenylethynyl)furo[3,2-*c*]quinolines as by-products. The reactivity of 3-iodo-1-methylquinolin-4(1*H*)-ones in Sonogashira reactions with phenylacetylene

was also studied and allow the synthesis of 2-phenyl-5-methylfuro[3,2-*c*]quinolin-4(1*H*)-ones.

The third chapter is dedicated to the synthesis of new pyrrolo[3,2-*c*]quinolines using 4-chloro-3-iodoquinoline, obtained by chlorination of 3-iodoquinolin-4(1*H*)-one, as synthon. The Sonogashira reaction of 4-chloro-3-iodoquinoline with arylacetylenes led to 3-(arylethynyl)-4-chloroquinolines which reactivity in nucleophilic reactions with amines is studied. This nucleophilic reactions lead to novel 4-aminoquinolines which were converted in pyrrolo[3,2-*c*]quinolines by cyclization reactions. In some cases, pyrroloquinolines were obtained in one-pot transformations from 3-(arylethynyl)-4-chloroquinolines, but this route lead to worst yields. In this chapter, the reactivity of 3-(arylethynyl)-4-chloroquinoline and 3-iodoquinoline with sodium azide is also discussed, being obtained the corresponding 4-aminoquinolines.

All the new synthesized compounds were characterized by several analytical techniques, especially by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies, including ^1H and ^{13}C , two dimensional homonuclear and heteronuclear correlated spectroscopy and nuclear Overhauser effect experiments (NOESY). Mass spectrometry (MS) and elemental analysis or high resolution mass spectrometry (HRMS) were also carried on, as long as possible, for all the new synthesized compounds.

ABREVIATURAS

δ	Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
Δ	Condições de aquecimento clássico
$\Delta\delta$	Diferença de desvios químicos (em ppm)
acac	Acetil-acetonato
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2-Azobisisobutironitrilo
Boc	<i>Terc</i> -butiloxicarbonilo
DA	Diels-Alder
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
d	Duplete
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplete de dupletos
DCC	<i>N,N</i> -diciclo-hexilcarbodiimida
DEAD	Diazodicarboxilato de dietilo
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAD	Acetenodicarboxilato de dimetilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EI	<i>Electron Impact</i> (Impacto electrónico)
EM	Espectrometria de massa
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
Equiv.	Equivalente molar
ESI	<i>Electrospray ionization</i> (Ionização por <i>electrospray</i>)
h	Horas
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i> (Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN)
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i> (Orbital molecular ocupada de maior energia)

HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> (Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN)
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (União Internacional de Química Pura e Aplicada)
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i> (Orbital molecular desocupada de menor energia)
M	Multipeto
MAOS	<i>Microwave-assisted organic synthesis</i> (Síntese orgânica assistida por micro-ondas)
MDR	<i>Multidrug resistance</i> (Resistência a multifármacos)
MW	Micro-ondas
m/z	Relação massa/carga (espectrometria de massa)
NBS	N-bromossuccinimida
NIS	N-iodossuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i> (Espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser)
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTf	Triflato
o-TTP	Tri-o-tolilfosfina
PEA	(2-Feniletil)amina
p.f.	Ponto de fusão
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	Partes por milhão
4-PPy	4-(Pirrolidino)piridina
PS-TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4,4,0]decan-5-eno suportado em poliestireno
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
q	Quarteto
QTc	Intervalo corrigido entre o início da onda Q e o fim da onda T num electrocardiograma
qt	Quinteto
R_f	Factor de retenção
RMN de ¹³C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão
t	Tripleto

TBAB	Brometo de tetrabutílamónio
TCB	1,2,4-Triclorobenzeno
Temp. amb.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido Trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	<i>Thin layer chromatography</i> (Cromatografia de camada fina)
TMOF	<i>Trimethyl orthoformate</i> (Ortoformato de trimetilo)
TMS	Tetrametilsilano
TOF	<i>Time-of-flight</i> (tempo de voo)
Tol	Tolueno
TTN	Trinitrato de tálio(III)
TTS	Tri- <i>p</i> -tolilsulfonato de tálio
UV	Ultra-violeta

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Abreviaturas.....	xi
Índice geral.....	xiv

INTRODUÇÃO GERAL

1. Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	25
1.1. Estrutura das quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	25
1.2. Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas – antibióticos de ontem, hoje e do futuro.....	25
1.3. Resistência às quinolonas.....	31
1.4. Futuro das quinolonas.....	31
2. Quinolinas.....	31
2.1. Quinolina – estrutura e propriedades.....	31
3. Bibliografia.....	33

CAPÍTULO 1 – SÍNTESE DE (*E*)-2-ESTIRILQUINOLIN-4(1*H*)-ONAS E ACRIDIN-9(10*H*)-ONAS

1. Introdução.....	37
1.1. (<i>E</i>)-2-Estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	37
1.1.1. (<i>E</i>)-2-Estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas: similaridade estrutural com as 2-arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e (<i>E</i>)-2-estirilcromonas.....	37
1.1.2. Métodos de síntese da (<i>E</i>)-2-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona e de 2-	

arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	39
1.1.2.1. Método de síntese da (<i>E</i>)-2-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	39
1.1.2.2. Métodos de síntese de 2-arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	40
1.1.3. Métodos de síntese de (<i>E</i>)-2-estiril-4 <i>H</i> -cromen-4-onas.....	42
1.1.4. Proteção do grupo NH da 2-arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona: <i>N</i> -alquilação ou <i>O</i> -alquilação?.....	44
1.2. Acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	46
1.2.1. Ocorrência natural das acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	46
1.2.2. Aplicações das acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	47
1.2.2.1. Atividade biológica das acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	47
1.2.2.2. Outras aplicações das acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	49
1.2.3. Pirroloacridonas.....	49
1.2.4. Métodos de síntese de acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	50
1.2.4.1. Métodos de síntese de pirroloacridonas.....	51
1.2.4.1.1. Método de síntese de 1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>a</i>]acridina- 1,3,11(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-trionas.....	51
1.2.4.1.2. Métodos de síntese de outras pirroloacridonas.....	52
1.3. Reação de Diels-Alder.....	54
1.3.1. O dieno e o dienófilo.....	55
1.3.2. Mecanismo da reação de Diels-Alder.....	56
1.3.3. Regiosseletividade na reação de Diels-Alder.....	58
1.3.4. Estereosseletividade na reação de Diels-Alder.....	58
1.3.5. Efeito do solvente nas reações de Diels-Alder.....	60
1.3.6. Ácidos de Lewis como catalisadores de reações de Diels-Alder.....	60
1.4. Radiação micro-ondas aplicada à síntese orgânica.....	61
1.5. Objetivo do trabalho – estratégia de síntese.....	63
2. Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	64
2.1. Nomenclatura dos compostos precursores e secundários na síntese das (<i>E</i>)-2-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	64
2.1.1. (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-Acetilfenil)-3-arilacrilamidas.....	64

2.1.2. (<i>E</i>) e (<i>Z</i>)-2-Estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	64
2.1.3. (<i>E</i>) e (<i>Z</i>)-2-Estiril-4-metoxiquinolinas.....	65
2.2. Nomenclatura das acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	66
3. Síntese de (<i>E</i>)-2-estirilquinolin-4(1<i>H</i>)-onas e acridin-9(10<i>H</i>)-onas.....	68
3.1. Síntese de (<i>E</i>)-2-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	68
3.1.1. Proteção do grupo NH das (<i>E</i>)-2-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	72
3.2. Reatividade de (<i>E</i>)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas como dienos em reações de Diels-Alder: Síntese de acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	79
3.2.1. Reação de Diels-Alder na presença de ácidos de Lewis como catalisadores.....	82
3.2.2. Reação de Diels-Alder das (<i>E</i>)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas com outros dienófilos (DEAD e DMAD).....	85
3.2.3. Reação de Diels-Alder da (<i>E</i>)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona com o 2,3-di-hidrofurano.....	87
4. Caracterização estrutural por ressonância magnética nuclear dos compostos sintetizados.....	89
4.1. Caracterização estrutural das (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas.....	89
4.2. Caracterização estrutural das (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-aril- <i>N</i> -metilacrilamidas.....	95
4.3. Caracterização estrutural das (<i>E</i>)-2-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	101
4.4. Caracterização estrutural das (<i>E</i>)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	111
4.5. Caracterização estrutural das (<i>E</i>)-2-estiril-4-metoxiquinolinas.....	116
4.6. Caracterização estrutural das acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	123
4.6.1. Caracterização estrutural das (3 <i>aR</i> *,4 <i>R</i> *,11 <i>bR</i> *)-4-aril-2,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,11 <i>b</i> -tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>a</i>]acridina-1,3,11(2 <i>H</i> ,3 <i>aH</i>)-trionas.....	123
4.6.2. Caracterização estrutural das 4-aril-2,6-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>a</i>]acridina-1,3,11(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-trionas.....	130
5. Conclusões.....	136
6. Bibliografia.....	138

CAPÍTULO 2 – REAÇÕES CATALISADAS POR PALÁDIO: SÍNTESE DE (*E*)-3-ESTIRILQUINOLIN-4(1*H*)-ONAS E FURO[3,2-*C*]QUINOLINAS

1. Introdução.....	153
1.1. Paládio, um catalisador de acoplamentos C-C.....	153
1.2. Objetivo do trabalho – estratégia de síntese.....	155
1.3. Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	156
1.3.1. Métodos de síntese de quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	156
1.4. (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	158
1.4.1. (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas: semelhança estrutural com as 3- arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e as 3-estiril-4 <i>H</i> -cromen-4-onas.....	158
1.4.2. Métodos de síntese de quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e 4 <i>H</i> -cromen-4-onas substituídas na posição 3.....	160
1.4.2.1. Métodos de síntese de 3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	160
1.4.2.2. Métodos de síntese de 3-arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	162
1.4.2.3. Métodos de síntese de 3-estiril-4 <i>H</i> -cromen-4-onas.....	165
1.5. Reação de Misoroki-Heck.....	167
1.5.1. Condições reacionais.....	167
1.5.2. Efeito do substrato.....	168
1.5.3. Reação de Heck sob irradiação com micro-ondas.....	169
1.5.4. Considerações mecanísticas.....	169
1.6. Furo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	172
1.6.1. Estrutura das furoquinolinas.....	172
1.6.2. Ocorrência natural das furoquinolinas.....	173
1.6.3. Propriedades biológicas das furoquinolinas.....	175
1.6.4. Métodos de síntese de furo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	176
1.7. Reação de Sonogashira-Hagihara.....	181
1.7.1. Condições reacionais.....	182
1.7.2. Considerações mecanísticas.....	182
1.7.3. Reação de Sonogashira sem cobre.....	184
2. Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	186

2.1. Quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona, 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona, (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	186
2.2. 2-arilfuro[3,2- <i>c</i>]quinolinas e 2-aril-3-(feniletinil)furo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	187
2.3. 2-fenil-5-metilfuro[3,2- <i>c</i>]quinolin-4(5 <i>H</i>)-ona e 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2- <i>c</i>]quinolin-4(5 <i>H</i>)-ona.....	188
3. Síntese de (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1<i>H</i>)-onas e derivados de furo[3,2-<i>c</i>]quinolinas através de reações catalisadas por paládio.....	189
3.1. Síntese de (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através de reacções de Heck.....	189
3.1.1. Síntese da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	189
3.1.2. Síntese de (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	190
3.1.2.1. Reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona com o estireno.....	190
3.1.2.2. Reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona com os estirenos.....	193
3.2. Síntese de furo[3,2- <i>c</i>]quinolinas e furo[3,2- <i>c</i>]quinolin-4(5 <i>H</i>)-onas – reatividade de 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas em reações de Sonogashira....	197
3.2.1. Síntese de furo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	197
3.2.2. Síntese de furo[3,2- <i>c</i>]quinolin-4(5 <i>H</i>)-onas.....	205
4. Caracterização estrutural por Ressonância Magnética Nuclear dos compostos sintetizados.....	212
4.1. Caracterização estrutural das quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	212
4.2. Caracterização estrutural das (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	217
4.3. Caracterização estrutural das 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	228
4.4. Caracterização estrutural das 2-arilfuro[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	232
4.5. Caracterização estrutural das 2-aril-3-(ariletinil)furo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	240
4.6. Caracterização estrutural das 5-metilfuro[3,2- <i>c</i>]quinolin-4(5 <i>H</i>)-onas.....	247
5. Conclusões.....	254
6. Bibliografia.....	256

CAPÍTULO 3 – SÍNTESE DE PIRROLO[3,2-*c*]QUINOLINAS

1. Introdução.....	267
1.1. Síntese de quinolinas.....	267
1.1.1. Métodos de síntese de quinolinas halogenadas.....	267
1.2. Pirroloquinolinas.....	269
1.2.1. Estrutura das pirroloquinolinas.....	269
1.2.2. Ocorrência natural de pirroloquinolinas.....	270
1.2.3. Relação estrutura-atividade biológica.....	272
1.2.4. Propriedades biológicas das 4-aminoquinolinas.....	273
1.2.5. Métodos de síntese de pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	274
1.3. Objetivo do trabalho – estratégia de síntese.....	279
2. Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	280
2.1. Quinolinas substituídas nas posições 3 e 4.....	280
2.2. Pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolinas substituídas nas posições 1 e 2.....	281
3. Síntese de pirrolo[3,2-<i>c</i>]quinolinas usando como sintão a 4-cloro-3-iodoquinolina.....	283
3.1. Síntese da 4-cloro-3-iodoquinolina.....	283
3.2. Síntese de 2-aril-1-(2-feniletil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	284
3.3. Síntese da 2-fenil-1-pentil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolina.....	288
3.4. Síntese de 1-aril-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	289
3.5. Síntese da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina e da 4-amino-3-iodoquinolina.....	290
4. Caracterização estrutural por Ressonância Magnética Nuclear dos compostos sintetizados.....	292
4.1. Caracterização da 4-cloro-3-iodoquinolina e da 4-amino-3-iodoquinolina..	292
4.2. Caracterização estrutural das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas.....	295
4.3. Caracterização estrutural da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina.....	302
4.4. Caracterização estrutural das 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas.	304
4.5. Caracterização estrutural das 2-aril-1-(2-feniletil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	311

4.6. Caracterização estrutural das 2- <i>aril</i> -2- <i>fenil</i> -1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	319
4.7. Caracterização estrutural da 3-(<i>feniletinil</i>)-4-(<i>pentilamino</i>)quinolina.....	326
4.8. Caracterização estrutural da 2- <i>fenil</i> -1- <i>pentil</i> -1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolina.....	328
5. Conclusões.....	331
6. Bibliografia.....	333

CAPÍTULO 4 – PARTE EXPERIMENTAL

1. Reagentes e equipamentos utilizados.....	339
2. Síntese dos compostos.....	341
2.1. Síntese de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2- <i>acetilfenil</i>)-3- <i>arilacrilamidas</i>	341
2.2. Síntese de (<i>E</i>)-2- <i>estirilquinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-onas.....	343
2.3. Síntese de (<i>E</i>)-2- <i>estiril</i> -1- <i>metilquinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-onas.....	345
2.3.1. Síntese de (<i>E</i>)-2- <i>estiril</i> -1- <i>metilquinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-onas através da transformação de derivados de (<i>E</i>)-2- <i>estirilquinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-onas.....	345
2.3.2. Síntese de (<i>E</i>)-2- <i>estiril</i> -1- <i>metilquinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-onas através da transformação de derivados de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2- <i>acetilfenil</i>)-3- <i>arilacrilamidas</i>	346
2.3.3. Síntese da (<i>E</i>)-1- <i>metil</i> -2-(4- <i>nitroestiril</i>) <i>quinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-ona através da transformação da (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2- <i>acetilfenil</i>)-3-(4- <i>nitrofenil</i>) <i>acrilamida</i>	347
2.3.3.1. Síntese da (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2- <i>acetilfenil</i>)- <i>N</i> - <i>metil</i> -3-(4- <i>nitrofenil</i>) <i>acrilamida</i> ...	347
2.3.3.2. Síntese da (<i>E</i>)-1- <i>metil</i> -2-(4- <i>nitroestiril</i>) <i>quinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-ona a partir da (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2- <i>acetilfenil</i>)- <i>N</i> - <i>metil</i> -3-(4- <i>nitrofenil</i>) <i>acrilamida</i>	347
2.4. Síntese de <i>Acridin</i> -9(10 <i>H</i>)-onas.....	353
2.4.1. Reação de Diels-Alder entre (<i>E</i>)-2- <i>estiril</i> -1- <i>metilquinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-onas e a <i>N</i> - <i>metilmaleimida</i> em <i>tolueno</i> , em condições de aquecimento clássico.....	353
2.4.2. Reação de Diels-Alder de (<i>E</i>)-2- <i>estiril</i> -1- <i>metilquinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-onas e a <i>N</i> - <i>metilmaleimida</i> em 1,2,4- <i>triclorobenzeno</i> em condições de aquecimento clássico.....	354
2.4.3. Reação de Diels-Alder entre (<i>E</i>)-2- <i>estiril</i> -1- <i>metilquinolin</i> -4(1 <i>H</i>)-onas	

e a <i>N</i> -metilmaleimida sob irradiação com micro-ondas.....	354
2.4.4. Síntese da (3a <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,11b <i>R</i> *)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra- hidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>a</i>]acridina-1,3,11(2 <i>H</i> ,3a <i>H</i>)-triona sob irradiação com micro-ondas em condições de ausência de solvente.....	355
2.4.5. Síntese de 4-aril-2,6-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>a</i>]acridina-1,3,11(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)- trionas a partir de (3a <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,11b <i>R</i> *)-4-aril-2,6-dimetil-4,5,6,11b- tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>a</i>]acridina-1,3,11(2 <i>H</i> ,3a <i>H</i>)-trionas.....	355
2.4.6. Síntese de acridin-9(10 <i>H</i>)-onas a partir de (<i>E</i>)-2-estiril-1- metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas em condições de aquecimento clássico.....	355
2.4.7. Reação de Diels-Alder entre (<i>E</i>)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e a <i>N</i> -metilmaleimida usando o Sc(OTf) ₃ como catalisador.....	356
2.4.8. Reação de Diels-Alder entre (<i>E</i>)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e a <i>N</i> -metilmaleimida usando o AlCl ₃ como catalisador.....	356
2.4.9. Síntese de 3-aril-5-metil-10-oxoacridinas-1,2-dicarboxilato de dimetilo.....	360
2.5. Síntese da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	361
2.6. Síntese da 3-iodo-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	362
2.7. Síntese da (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	362
2.8. Síntese da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	364
2.9. Síntese de (<i>E</i>)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	364
2.10. Síntese de 2-arilfuro[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	368
2.11. Síntese de 2-fenil-5-metilfuro[3,2- <i>c</i>]quinolin-4(5 <i>H</i>)-onas.....	371
2.12. Síntese da 4-cloro-3-iodoquinolina.....	372
2.13. Síntese de 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas.....	373
2.14. Síntese de 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolinas.....	375
2.15. Síntese de 2-aril-1-(2-feniletil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolinas a partir de 4- [(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolinas.....	377
2.16. Síntese de 2-aril-1-(2-feniletil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolinas a partir de 3- (ariletinil)-4-cloroquinolina	377
2.17. Síntese da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina.....	380
2.18. Síntese da 2-fenil-1-pentil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolina.....	380
2.19. Síntese das 1-aril-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolinas.....	381

2.19.1. Síntese da 2-fenil-1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolina.....	381
2.19.2. Síntese da 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]quinolina.....	382
2.20. Síntese da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina.....	383
2.21. Síntese da 4-amino-3-iodoquinolina.....	384

INTRODUÇÃO GERAL

ÍNDICE

1. QUINOLIN-4(1 <i>H</i>)-ONAS	25
2. QUINOLINAS	31
3. BIBLIOGRAFIA	33

1. QUINOLIN-4(1H)-ONAS

1.1. Estrutura das quinolin-4(1H)-onas

O núcleo do tipo quinolin-4(1H)-ona é constituído por dois anéis fundidos em que na posição 1 do anel heterocíclico tem um átomo de nitrogénio e na posição 4 um grupo carbonilo (**Figura 1**).

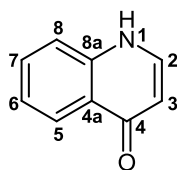


Figura 1. Estrutura e sistema de numeração do núcleo quinolin-4(1H)-ona.

1.2. Quinolin-4(1H)-onas – antibióticos de ontem, hoje e do amanhã

As quinolin-4(1H)-onas são descritas na literatura como apresentando diversas propriedades biológicas, como por exemplo atividade antitumoral,¹ antiviral,² antiplaquetária,³ ansiolítica,⁴ antimalárica,⁵ antimetabólica⁶ e como protetores cardiovasculares.⁷ No entanto, estes compostos destacam-se pela sua aplicação como agentes antibióticos.⁸ Com mais de 800 milhões de pessoas tratadas em todo mundo, as quinolonas são atualmente uma das maiores classes de agentes antimicrobianos prescritos para o tratamento de diversos tipos de infeções, tais como, infeções urinárias, respiratórias, gastrointestinais, ginecológicas, algumas infeções da pele e ossos, osteomielite crónica, prostatite e doenças sexualmente transmissíveis.⁸⁻¹⁰ As fluoroquinolonas estão aprovadas pela OMS (Organização Mundial da Saúde) como fármacos de segunda escolha no tratamento da tuberculose, uma vez que possuem atividade contra micobactérias, incluindo a *Mycobacterium tuberculosis*.¹¹

O crescente interesse na pesquisa de novas estruturas do tipo quinolin-4(1H)-ona baseia-se no sucesso destes compostos como agentes antibióticos, combinando elevada potência, atividade de largo espectro, boa biodisponibilidade e a sua aplicação a nível de formulações orais e intravenosas. No entanto, a pesquisa de novas estruturas é também necessária devido ao aumento da resistência dos organismos a este tipo de antibióticos e, em alguns casos, devido à presença de efeitos secundários não aceitáveis. As quinolonas, tal como muitos outros fármacos, apresentam alguns efeitos secundários a nível gastrointestinal (náuseas, diarreias, dores abdominais), sistema nervoso central

(dores de cabeça, tonturas, sonolência), dermatológico (fotosensibilidade) e podem causar prolongamento do intervalo QTc, entre outros.¹²

A evolução das 4-quinolonas começou em 1962 com a descoberta do ácido nalidíxico (**Figura 2**) como produto secundário numa pesquisa de agentes antimaláricos. Este composto apresentou um elevado efeito contra bactérias *Gram-negativas*, sendo aplicado no tratamento de infeções do trato urinário.¹³ No entanto, as quinolonas foram um grupo de agentes antimicrobianos negligenciados até ao desenvolvimento das fluoroquinolonas nos anos 70 e 80. As fluoroquinolonas aumentaram o espectro de atividade e melhoraram a farmacocinética, comparativamente com os derivados anteriores. Assim, as quinolonas passaram de um grupo relativamente pequeno e pouco importante para um grupo de compostos com elevado destaque na era moderna dos agentes antibacterianos. Este facto marcou o início de uma campanha ativa a nível de síntese química para refinar a relação estrutura-atividade, com o objetivo de melhorar a actividade biológica, otimizando a farmacocinética, reduzindo a toxicidade e as interações com outros fármacos. Até à data, mais de 10 000 moléculas do tipo 4-quinolona foram patenteadas.¹⁴

As quinolonas disponíveis para aplicação clínica podem ser classificadas em 4 gerações, sendo que esta classificação é baseada essencialmente no seu espectro de atividade.¹⁵ A segunda geração (**Figura 2**) foi a de maior destaque, com o substituinte flúor (F) na posição 6. Este tipo de compostos apresentam elevada atividade contra bacilos aeróbios *Gram-negativos*, mas ainda são bastante limitados quanto à ação contra as bactérias *Gram-positivas*. Destes compostos, a ciprofloxacina e a ofloxacina são ainda usadas, sendo que a ciprofloxacina é a mais ativa contra a *Pseudomonas aeruginosa*. No entanto, tal como outras quinolonas, a ciprofloxacina apresenta vários efeitos secundários, sendo um deles, o risco de rompimento de tendões, o que levou a que este medicamento fosse de acesso restrito nos Estados Unidos da América. A levofloxacina é o isómero S-(-) isolado da ofloxacina, sendo duas vezes mais ativa do que esta. A esparfloxacina e a grepafloxacina (**Figura 2**) têm de ser consideradas separadamente das restantes, uma vez que os substituintes na posição 5 e o grupo volumoso na posição 7 aumentaram consideravelmente a atividade destes compostos contra a *Streptococcus Pneumoniae*, embora tenham sido retirados do mercado por razões toxicológicas. A substituição na posição 7 da quinolona com derivados de pirrolidina e na posição 8 com um grupo metoxilo, deram às quinolonas da terceira geração uma atividade mais potente contra bactérias *Gram-positivas*. Nesta geração, a trovafloxacina, embora não contendo o grupo metoxilo na posição 8, é considerada um dos compostos mais ativos e com maior

espectro de atividade (**Figura 2**). No entanto, este fármaco foi suprimido nos Estados Unidos da América e retirado da Europa devido a alguns casos de hepatotoxicidade causada nos pacientes. Algumas moléculas da terceira geração apresentam atividade superior contra as bactérias *Gram-positivas*, mantêm a atividade contra as bactérias *Gram-negativas* e apresentam ainda atividade contra algumas bactérias anaeróbias. Um exemplo destas moléculas é a gemifloxacina.

Todos os esforços na investigação deste tipo de compostos possibilitaram uma melhor definição estrutural, tentando otimizar a eficácia clínica e a segurança a nível de toxicidade para os pacientes. A presença de um grupo ciclopropilo na posição 1, de um grupo metoxilo na posição 8, de uma pirrolidina ou piperidina substituídas na posição 7 e de um átomo de flúor na posição 6, levou a uma estrutura de primazia. No entanto, a continuação dos estudos levou à remoção do átomo de flúor da posição 6, que foi considerado o responsável pela genotoxicidade de muitas moléculas. A próxima geração de quinolonas, a quarta, poderá assim chamar-se de desfluoroquinolonas, sendo a garenoxacina um dos primeiros exemplos (**Figura 2**). Esta geração apresenta um espectro de atividade mais alargado contra as bactérias *Gram-positivas* e *Gram-negativas*, atuando também contra as bactérias anaeróbias.

A classificação das estruturas das quinolonas por gerações não é consensual existindo alguma discussão quanto à classificação de algumas moléculas, principalmente relativamente a alguns compostos da terceira e quarta gerações.

Assim, as quinolin-4(1*H*)-onas evoluíram ao longo dos anos de simples agentes antibacterianos com um espectro de ação limitado, essencialmente em bactérias *Gram-negativas*, e com um número de indicações terapêuticas reduzido, para uma classe de agentes antibióticos extensamente usada em todo o mundo e com uma variedade de aplicações terapêuticas em infeções causadas por diversas bactérias. Esta evolução deveu-se aos diversos estudos efetuados a nível de estrutura / atividade / toxicidade (**Figuras 3 e 4**).^{14,16} Estes estudos revelaram que a presença do grupo carbonilo na posição 4 e do grupo ácido carboxílico na posição 3 são cruciais para uma boa atividade antibacteriana, pois é através destes dois grupos que ocorre a interação do fármaco com o DNA do microrganismo.

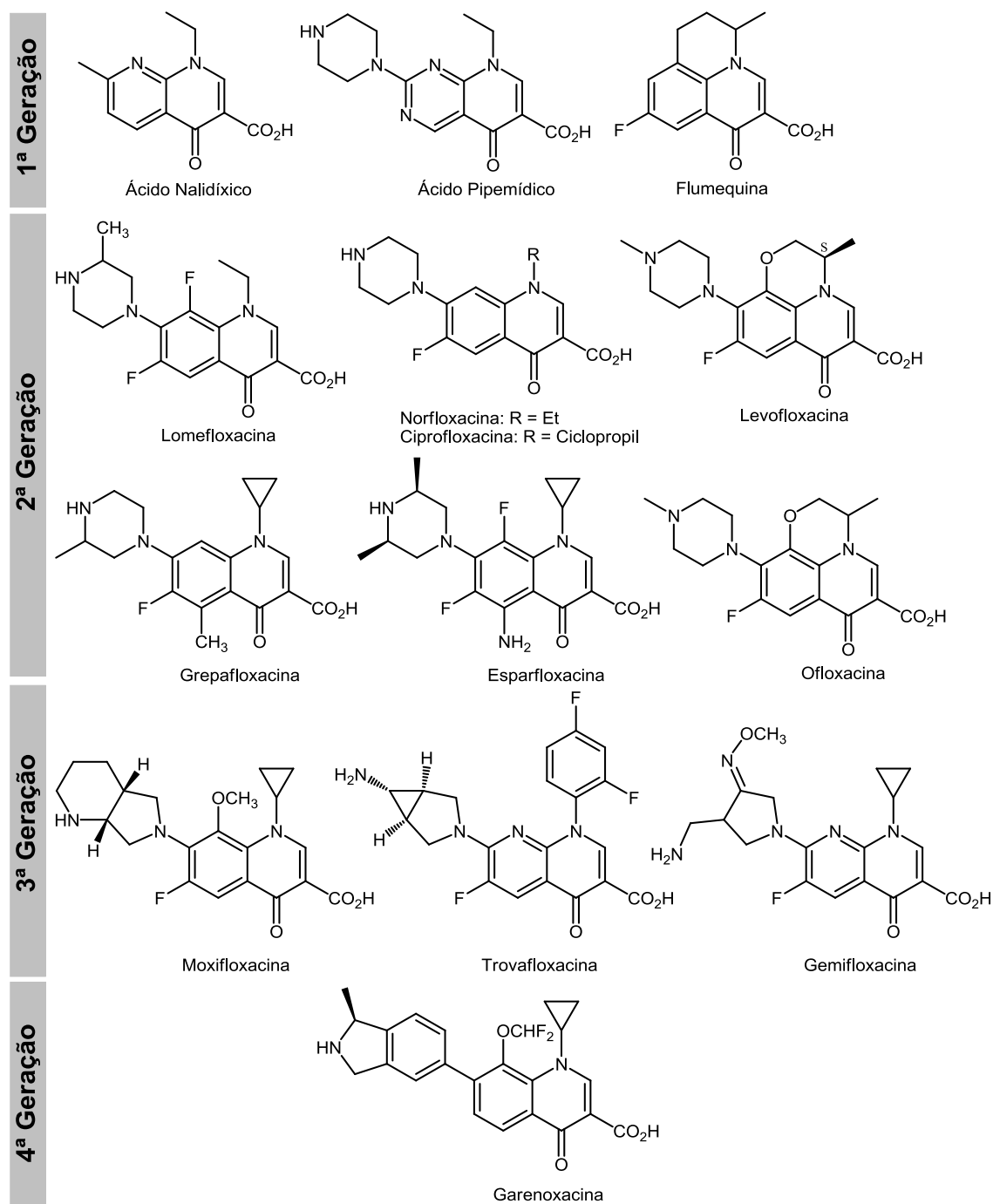


Figura 2. Classificação das estruturas de quinolonas de uso clínico por gerações.

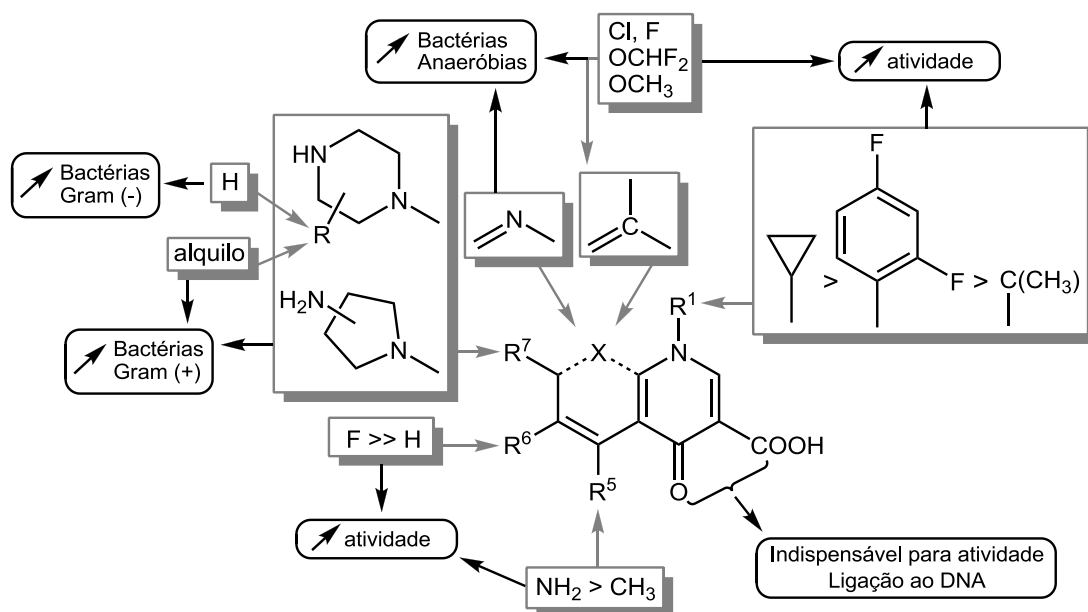


Figura 3. Relação estrutura / atividade antibacteriana das quinolonas.

Posição 1 - A presença de grupos substituintes é muito importante uma vez que impede a enolização da quinolin-4(1*H*)-ona para o seu tautômero 4-hidroxiquinolina, que não possui atividade antibacteriana. A substituição nesta posição com um grupo ciclopropilo e etilo é considerado uma das modificações mais potentes (aumento da atividade contra bactérias *Gram-negativas*), seguido da adição do substituinte 2,4-difluorofenilo.¹⁷

Posição 2 – Pouco se sabe acerca da relação estrutura / atividade das quinolonas com substituintes nesta posição, no entanto, a substituição com um grupo metilo, hidroxilo e tiometilo levam a perda de bioatividade.

Posição 5 – A presença de substituintes pouco volumosos como o grupo amina, o grupo hidroxilo ou o grupo metilo proporcionam um aumento da atividade *in vitro* contra bactérias *Gram-positivas*.^{17b}

Posição 6 – Muitos substituintes têm sido introduzidos na posição 6, no entanto todas essas quinolonas eram menos ativas do que as 6-fluoroquinolonas. A presença do átomo de flúor na posição 6 é essencial para uma elevada atividade, aumentando a inibição da DNA girase e a penetração celular, no entanto, novas quinolonas não substituídas em C-6 (ex. garenoxacina) aparentam ser bastante promissoras, colocando em causa o efeito do átomo de flúor na posição 6.

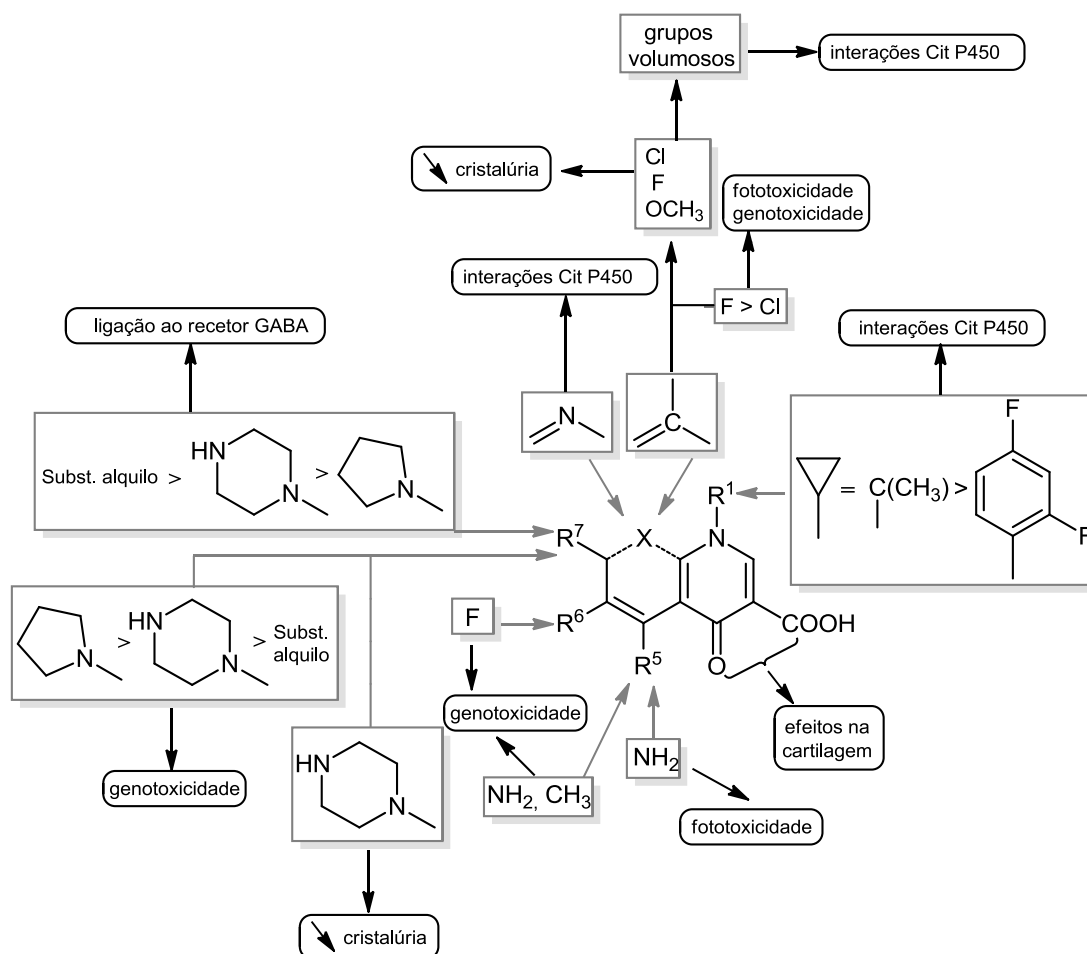


Figura 4. Relação estrutura / toxicidade das quinolonas.

Posição 7 – Os substituintes nesta posição estão associados a determinadas propriedades das quinolonas, como por exemplo o espectro antiviral, a biodisponibilidade e efeitos secundários. A introdução de um grupo básico aumenta a atividade antiviral, sendo o mais comum a substituição com um anel cicloamino de cinco ou seis lados, como por exemplo, a pirrolidina ou a piperazina.

Posição 8 – Substituintes como cloro, flúor, grupo metilo e grupo metoxilo proporcionam uma boa atividade antibacteriana, especialmente contra as bactérias *Gram-positivas* e anaeróbias. As naftiridinas, onde C-8 é substituído por um átomo de nitrogénio, apresentam uma excelente atividade devido a uma melhoria da farmacocinética.

1.3. Resistência às quinolonas

A resistência às quinolonas tem múltiplos mecanismos e um impacto clínico bastante significativo. Existem dois mecanismos principais de resistência aplicados pelas bactérias para escapar à ação do antibiótico:¹⁸ a) impedimento do acesso da droga ao sítio alvo, que pode ocorrer pela redução da entrada da droga na célula (influxo) ou bombeamento da droga para fora da célula (efluxo); e b) produção por parte das bactérias de novas enzimas que desativam ou modificam as moléculas. As mutações podem ocorrer rapidamente durante o tempo de terapia das fluoroquinolonas e este facto pode ser limitante no uso destes antibióticos.

1.4. Futuro das quinolonas

Não existem dúvidas que as novas quinolonas possuem propriedades bastante atrativas, combinando características extremamente importantes, como uma elevada potência e um largo espectro de atividade. No entanto, o equilíbrio entre os efeitos a nível de farmacocinética, farmacologia e toxicidade tem de ser encontrado através da modificação estrutural destes compostos. Este ponto é fundamental para o sucesso das quinolonas a nível de uso clínico tanto como antibióticos, como para a sua aplicação no tratamento de outro tipo de patologias. Além disso, é reconhecido que é necessário desenvolver novas estratégias clínicas para minimizar o desenvolvimento do risco da resistência aos antibióticos, e as quinolonas não são exceção a esses casos.

2. QUINOLINAS

2.1. Quinolina - estrutura e propriedades

A quinolina (**Figura 5**) é um composto heterocíclico aromático, com um aspeto líquido, sem cor e um forte odor.

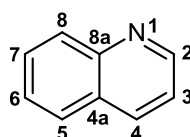


Figura 5. Estrutura e sistema de numeração da quinolina.

A extração da quinolina a partir de alcatrão de carvão foi efetuada pela primeira vez em 1834 por Runge,¹⁹ no entanto, esta pode também ser encontrada na natureza em plantas da família *Rutaceae*.²⁰

A quinolina é frequentemente usada como precursor na síntese de inúmeras moléculas,¹⁹ tornando-se o bloco principal para a construção de outros produtos químicos. Aproximadamente 4 toneladas de quinolina são produzidas anualmente e o precursor mais usado é a 8-hidroxiquinolina, aplicado como material de partida para a síntese de pesticidas. Derivados da quinolina são aplicados na síntese de biocidas, alcalóides e aromatizantes.²¹ Os derivados de 2- e 4-metilquinolina são usados como precursores na síntese de corantes de cianina.¹⁹

No entanto, o núcleo da quinolina também está predominantemente presente na indústria farmacêutica e estruturas do tipo quinolina estão descritas como apresentando diversos tipos de propriedades biológicas, como atividade anticancerígena, apresentada por muitas estruturas de quinolinas fundidas com outros heterociclos, antimicrobiana, anticonvulsante, anti-inflamatória e atividade de proteção cardiovascular,²² entre muitas outras.²⁰ As quinolinas estão também descritas como compostos promissores na inibição do efluxo de antibióticos no processo de resistência a multidrogas por parte da *Enterobacter aerogenes*.²³

As quinolinas e os seus derivados têm atraído desde sempre a atenção de muitos investigadores devido às suas diversas aplicações, propriedades químicas e farmacológicas e, por isso, encontram-se inúmeras publicações destes compostos e dos seus derivados em várias áreas.

3. BIBLIOGRAFIA

- ¹ (a) Z. Sui, V. N. Nguyen, J. Altom, J. Fernandez, J. J. Hilliard, J. I. Bernstein, J. F. Barret, K. A. Ohemeng *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 381; (b) P. A. Permana, R. M. Snapka, L. L. Shen, D. T. W. Chu, J. J. Clement, J. J. Plattner *Biochemistry* **1994**, *33*, 11333; (c) M. J. Robinson, B. A. Martin, T. D. Gootz, P. R. McGuirk, N. Osheroff *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 751; (d) W. E. Kohlbrenner, N. Wideburg, D. Weigl, A. Saldivar, D. T. W. Chu *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 81.
- ² S. Nakamura, M. Kozuka, K. F. Bastow, H. Tokuda, H. Nishino, M. Suzuki, J. Tatsuzaki, S. L. M. Natschke, S.-C. Kuo, K.-H. Lee *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4396.
- ³ L.-J. Huang, M.-C. Hsieh, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1657.
- ⁴ E. Lager, P. Andersson, J. Nilsson, I. Pettersson, E. O. Nielsen, M. Nielsen, O. Sterner, T. Liljefors *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2526.
- ⁵ (a) J. Charris, A. Barazarte, J. Dominguez, G. Lobo, J. Camacho, R. Ferrer, N. Gamboa, J. Rodrigues *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 639; (b) R. W. Winter, J. X. Kelly, M. J. Smilkstein, R. Dodean, D. Hinrichs, M. K. Riscoe *Exp. Parasitol.* **2008**, *118*, 487.
- ⁶ (a) S.-C. Hsu, J.-S. Yang, C.-L. Kuo, C. Lo, J.-P. Lin, T.-C. Hsia, J.-J. Lin, K.-C. Lai, H.-M. Kuo, L.-J. Huang, S.-C. Kuo, W. G. Wood, J.-G. Chung *J. Orthop. Res.* **2009**, *27*, 1637; (b) Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Nakanishi, P. Nampoothiri, E. Hamel, A. Brossi, K.-H. Lee *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2891.
- ⁷ (a) H. Z. Lee, W. C. Lin, F. T. Yeh, C. H. Wu *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *354*, 205; (b) M. J. Su, G. J. Chang, S. C. Kuo *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *110*, 310; (c) C.-H. Park, J. Lee, H. Y. Jung, M. J. Kim, S. H. Lim, H. T. Yeo, E. C. Choi, E. J. Yoon, K. W. Kim, J. H. Cha, S.-H. Kim, D.-J. Chang, D.-Y. Kwon, F. Lia, Y.-G. Suh *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6517.
- ⁸ (a) J.-I. Alós *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2003**, *21*, 261.
- ⁹ (a) S. M. Mella, G. L. Acuña, M. Q. Muñoz, C. C. Perez, J. L. Labarca, G. R. Gonzalez, H. T. Bello, M. Y. Dominguez, R. Z. Zemelman *Rev. Chil. Infect.* **2000**, *17*, 53; (b) V. T. Andriole "The Quinolones", 3^a ed., Academic Press, **2000**, p. 2-97.

- ¹⁰ (a) L. A. Mitscher *Chem. Rev.* **2005**, 105, 559; (b) C. M. Oliphant, G. M. Green *Am. Fam. Physician* **2002**, 65, 455.
- ¹¹ (a) M. Tsukamura *Am. Rev. Resp. Dis.* **1985**, 131, 348; (b) R. J. O'Brien *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, 168, 1266; (c) Y. L. Janin *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2479.
- ¹² (a) A. De Sarro, G. De Sarro *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 371; (b) D. E. King, R. Malone, S. H. Lilley *Am. Fam. Phys.* **2000**, 61, 2741.
- ¹³ G. Y. Lescher, E. J. Froelich, M. D. Gruett, J. H. Bailey, R. P. Brundage *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, 5, 1063.
- ¹⁴ M. I. Andresson, A. P. MacGowan *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 51, 1.
- ¹⁵ (a) F. Van Bambeke, J.-M. Michot, J. Van Eldere, P. M. Tulkens *Clin. Microb. Infect.* **2005**, 11, 256; (b) P. Ball *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, 46, 17.
- ¹⁶ G. S. Tillotson *J. Med. Microbiol.* **1996**, 44, 320.
- ¹⁷ (a) B. Llorente, F. Leclerc, R. Cedergren *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 61; (b) J. M. Domagala *J. Antimicrob. Chemother.* **1994**, 33, 685.
- ¹⁸ L. J. Piddock *Drugs* **1999**, 58, 8.
- ¹⁹ S. N. Pandeya, A. Tyagi *Int. J. Pharm. Sci.* **2011**, 3, 53.
- ²⁰ J. P. Michael *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 166.
- ²¹ G. Jones *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. Scriven, Eds.; Pergamon: Oxford **1996**, 5, 167 e referências citadas.
- ²² S. Kumar, S. Bawa, H. Gupta *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 1648.
- ²³ A. Mahamoud, J. Chevalier, A. Davin-Regli, J. Barbe, Jean-Marie Pagès *Curr. Drug Targets* **2006**, 7, 843.

CAPÍTULO 1

**Síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas
e acridin-9(10*H*)-onas**

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	37
2. NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	64
3. SÍNTESE DE (<i>E</i>)-2-ESTIRILQUINOLIN-4(1 <i>H</i>)-ONAS E ACRIDIN-9(10 <i>H</i>)-ONAS	68
4. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	89
5. CONCLUSÕES	136
6. BIBLIOGRAFIA	138

1. INTRODUÇÃO

1.1. (*E*)-2-Estirilquinolin-4(1*H*)-onas

1.1.1. (*E*)-2-Estirilquinolin-4(1*H*)-onas: similaridade estrutural com as 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas e (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas

A única referência relativamente à síntese da (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**1a**), e só deste derivado, foi reportada em 2007 por Jones *et al.*¹

A semelhança estrutural entre as (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas e os compostos do tipo 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas (aza-análogos das flavonas, polifenóis naturais descritos como possuindo diversas atividades biológicas)² e (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas é bastante evidente (**Figura 6**).

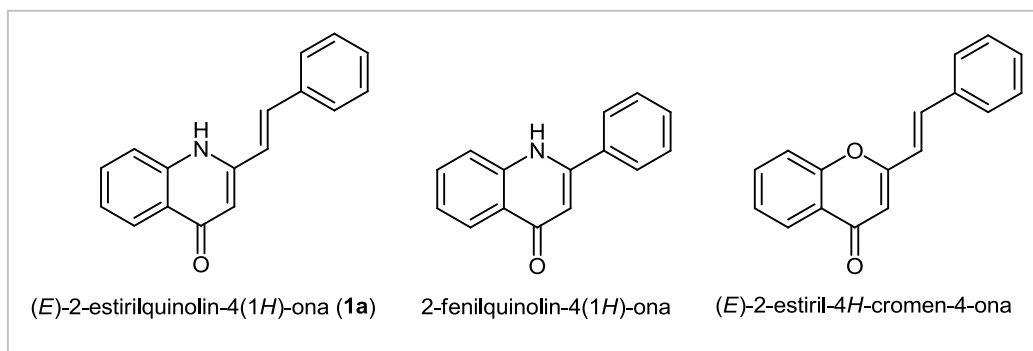


Figura 6. Estrutura da (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**1a**), 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona e (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-ona.

As diversas propriedades biológicas descritas para os compostos das famílias da 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona e da (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-ona tornaram as (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas um tema interessante do ponto de vista do estabelecimento de novas rotas de síntese e estudos de reatividade.

As 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas são alcalóides naturais e encontram-se distribuídas principalmente em plantas da família *Rutaceae*, como por exemplo na árvore mexicana *Casimiroa edulis* e nas folhas da *Lunasia amara*.^{3,4} Este tipo de compostos está descrito como possuindo uma grande diversidade de atividades biológicas. Lai *et al.* descreveram que o ácido 2-(3-fluorofenil)-6-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona-3-carboxílico apresenta uma elevada atividade citotóxica *in vitro* e que as quinolonas que contém um átomo de flúor na

posição *meta* do grupo 2-arilo apresentam a maior atividade anticancerígena *in vitro* entre as restantes quinolonas testadas, sendo que a atividade diminui quando o átomo de flúor é substituído por um átomo de cloro ou um grupo metoxilo.⁵ Outra propriedade biológica descrita para as 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas é a atividade antitumoral,⁶ apresentando-se na **Figura 7** alguns dos derivados ativos **2a-c**.⁷ Sui *et al.* demonstraram que a 2-arilquinolin-4(1*H*)-ona **3** (**Figura 7**) apresenta uma potente atividade inibidora da topoisomerase II, sendo 400 vezes mais potente do que a elipticina.⁸ Muitas outras propriedades biológicas associadas às 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas são, por exemplo, a atividade antimalárica, anti-HIV, antiplaquetária e antimitótica.⁹

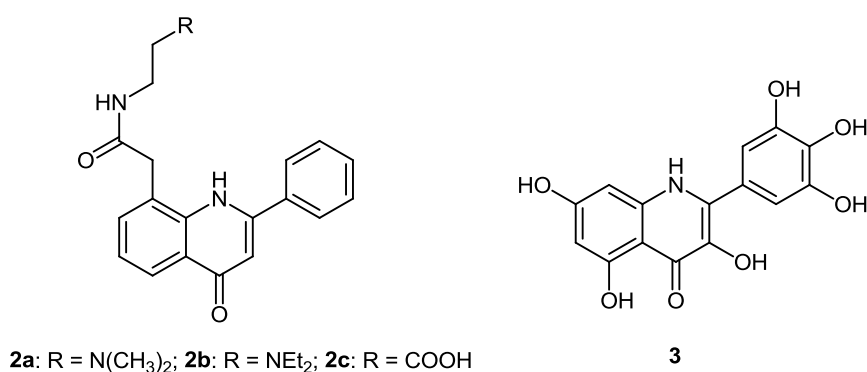


Figura 7. Estruturas das 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas **2a-c** e **3** biologicamente ativas.

As 4*H*-cromen-4-onas encontram-se amplamente distribuídas no reino vegetal, no entanto, as (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas são pouco abundantes na natureza, conhecendo-se apenas quatro derivados naturais (**4a-d**) (**Figura 8**).¹⁰ Estudos revelaram que a hormotamniona (**4a**) apresenta atividade contra algumas células cancerígenas, nomeadamente contra as células leucémicas P388.^{10a} Outros tipos de propriedades biológicas como atividade antialérgica, antitumoral, anticancerígena e também atividade inibidora de algumas enzimas e de alguns vírus do tipo rinovírus humano foram descritas para este tipo de compostos.¹¹

Algumas publicações do nosso grupo revelaram que certos derivados de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas poli-hidroxiladas apresentam atividade antirradicalar, anti-inflamatória,¹² antioxidante¹³ e atividade protetora contra a hepatotoxicidade exercida pelo *tert*-butil-hidroperóxido em hepatócitos de ratos.¹⁴

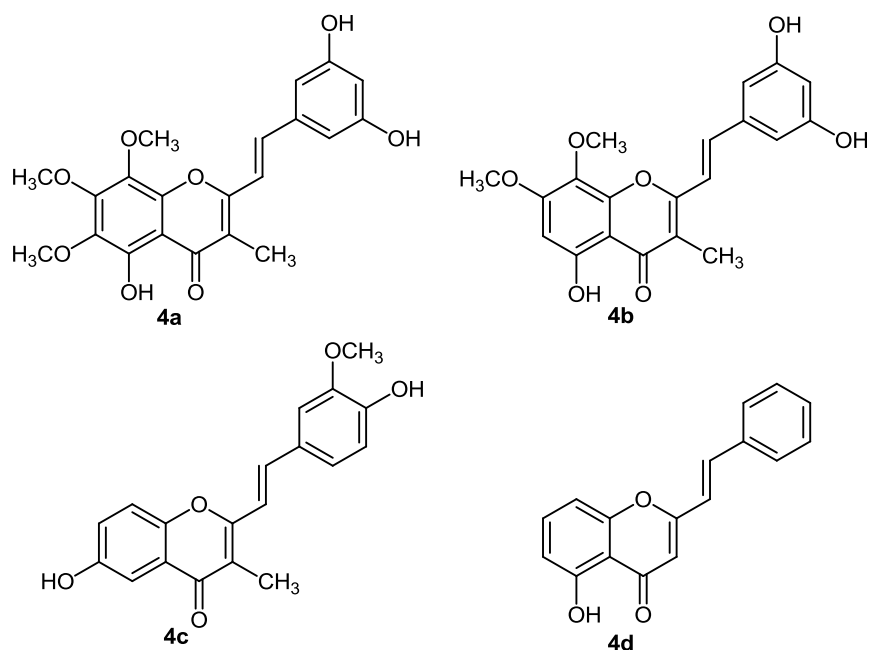
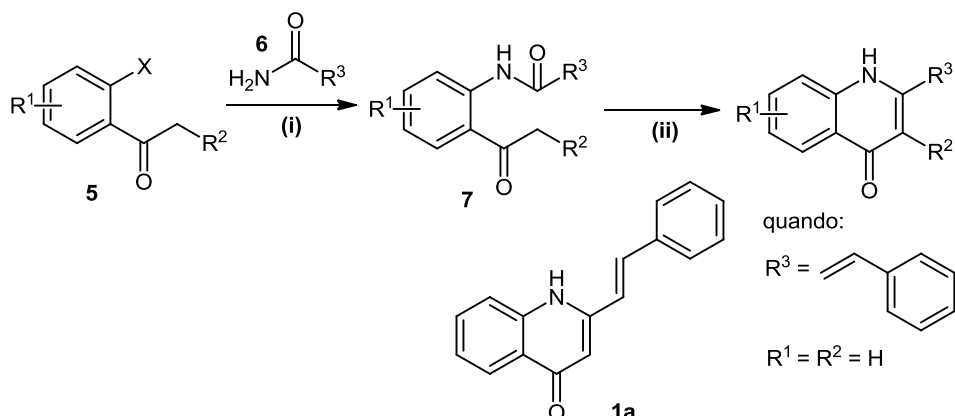


Figura 8. Estruturas dos derivados naturais da (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-ona.

1.1.2. Métodos de síntese da (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona e de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas

1.1.2.1. Método de síntese da (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona

O único método conhecido para a síntese da (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**1a**) foi desenvolvido por Jones *et al.* na sequência de estudos de síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas.¹ Esta metodologia envolve a reação de amidação de 2-halofenonas (**5**) com arilamidas, heteroarilamidas e vinilamidas, dando origem às *N*-(cetoaril)amidas correspondentes (**7**) (**Esquema 1**). Esta reação é catalisada por cobre(I) na presença de peneiros moleculares (5Å), ligando e em meio básico. As *N*-(cetoaril)amidas (**7**) são, subsequentemente, submetidas a uma ciclização de Camps,¹⁵ catalisada por base, originando a 4-quinolona substituída na posição 2 (**1a**) em bons rendimentos (55-97%). No entanto, a utilização de catalisadores de cobre, ligandos e a escassez de 3-arylacrilamidas substituídas no anel arilo comerciais tornam esta metodologia pouco viável na síntese de derivados da (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**1a**).



$X = \text{Br, I}$; $R^1 = \text{H, F, OCH}_3$; $R^2 = \text{H, CH}_3$; $R^3 = \text{arilo, heteroarilo, vinilo}$

Reagentes e condições: i: 10 mol% CuI, 20 mol% Ligando, K_2CO_3 , tolueno, peneiros moleculares 5Å, 110°C, 24 h; ii: NaOH, 1,4-dioxano, 110°C, 1-2 h.

Esquema 1. Síntese da (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**1a**) através da reação de amidação de 2-halofenona (**5**) com a amida **6**, seguida de ciclização em meio alcalino.

1.1.2.2. Métodos de síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas

A importância crescente das 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas a nível biológico, despertou uma intensa pesquisa a nível de métodos de síntese deste tipo de compostos. Duas abordagens clássicas para a síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas consistem na reação de Conrad-Limpach e na reação de Niementowski. A síntese de Conrad-Limpach¹⁶ envolve a condensação de β-cetoésteres com anilinas seguida de ciclização térmica a temperaturas elevadas, enquanto que a reação de Niementowski¹⁷ aplica a condensação do ácido antranílico com uma cetona ou um aldeído.

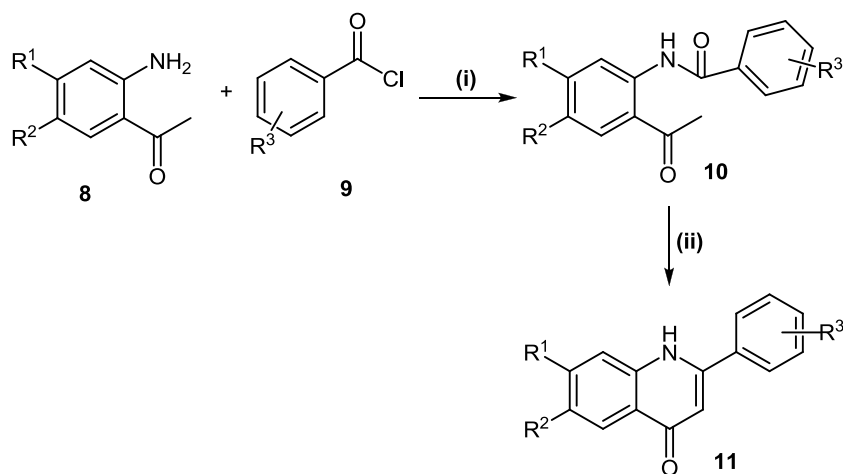
Outro tipo de metodologias estão descritas para a síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas, e podem ser classificadas, numa primeira abordagem, do seguinte modo:

- condensação de derivados de 3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo com aminas;^{7,18}
- reação do anidrido *N*-metil-isatóico com acetofenonas;⁴
- reação de 2,2-dimetil-5-metiltioalquiliden-1,3-dioxan-4,6-dionas com fenilaminas (geração de imidoilcetenos);¹⁹
- ciclização de *N*-(cetoaril)amidas.^{15a}

Os métodos considerados mais relevantes no contexto deste trabalho são aqueles que originam o precursor do tipo Camps, ou seja, compostos do tipo *N*-(cetoaril)amidas.

As *N*-(cetoaril)amidas podem ser obtidas através da condensação de *o*-aminoacetofenonas com ácidos carboxílicos²⁰ ou cloretos de ácido^{6,21} (**Esquema 2**) e através da acilação de Friedel-Crafts de anilinas (**Esquema 3**).²²

Uma das metodologias mais convenientes e mais utilizadas para a síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas polissubstituídas **11** envolve a reação entre 2'-aminoacetofenonas **8** e cloretos de benzoílo substituídos **9**. Este método envolve a reação de **8**²³ com **9** em trietilamina, originando as *N*-(2-acetilfenil)benzamidias **10**, as quais ciclizam em quinolonas **11** por tratamento com *tert*-butóxido de potássio em *tert*-butanol (**Esquema 2**).^{24,25}



R¹ = H, OCH₂O; R² = H, OCH₂O; R³ = H, F, Cl, CF₃, CH₃, OCH₃

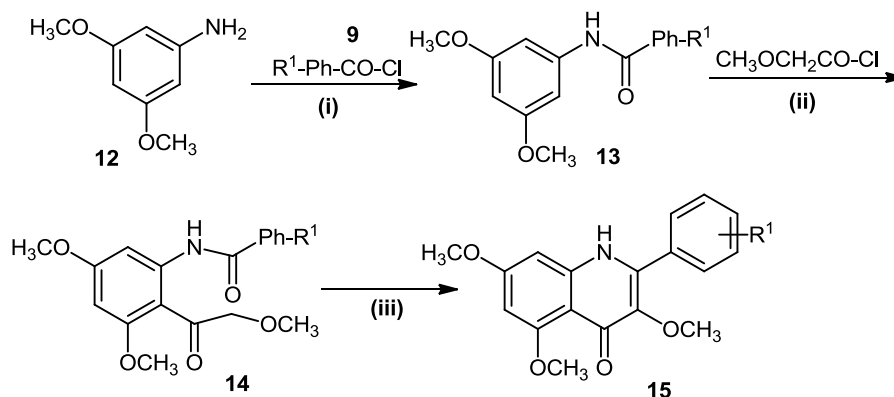
Reagentes e condições: i: Et₃N, THF, 30 min. 0°C + 2 h, temp. amb.; ii: *t*-BuOK, *t*-BuOH, 70°C, 20 h.

Esquema 2. Síntese de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas polissubstituídas **11** através da reação 2'-aminoacetofenonas **8** e cloretos de benzoílo substituídos **9**.

Ding *et al.* efetuaram a reação de ciclização das *N*-(2-acetilfenil)benzamidias **10** na presença de NaOH em *t*-BuOH a 120°C durante 10-22 min. sob irradiação micro-ondas, originando as 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas **11** em bons a excelentes rendimentos (57-95%).²⁶

Existem várias variantes a este método,^{8,9a,c,27} uma delas envolve em primeiro lugar a reação da 3,5-dimetoxianilina (**12**) com derivados de cloreto de benzoílo (**9**) na presença de trietilamina, originando quantitativamente as 3,5-dimetoxifenil-*N*-arilamidias **13**. Após uma acilação de Friedel-Crafts do composto **13** com cloreto de metoxiacetilo em presença de cloreto de estanho(IV), obtém-se as *N*-arilamidometoxiacetofenonas **14** em baixos rendimentos (26-42%), as quais são então posteriormente ciclizadas nos

compostos desejados, as 2-*aryl*-3,5,7-trimetoxiquinolin-4(1*H*)-onas **15**.²⁸ Uma limitação deste método é o facto das condições descritas para a acilação não serem viáveis quando se usam outras anilinas (**Esquema 3**).



$R^1 = \text{H; F; OCH}_3; \text{Cl; I; } n\text{-octilo}$

Reagentes e condições: i: Et_3N ; ii: cloreto de estanho(IV), 1,2-dicloroetano, temp. amb., 4 h; iii: *t*-BuOK/*t*-BuOH, refluxo, 24 h.

Esquema 3. Síntese de 2-*aryl*-3,5,7-trimetoxiquinolin-4(1*H*)-onas **15** através da reação de acilação de Friedel-Crafts de *N*-*aryl*-3,5-dimetoxifenilamidas **13**, seguida da ciclização em meio alcalino.

Métodos menos convencionais para a síntese de 2-*aryl*quinolin-4(1*H*)-onas envolvem a utilização de metais de transição, como por exemplo, carbonilação catalisada por paládio,²⁹ acoplamento redutivo mediado por titânio(III)³⁰ e reações de redução catalisadas por ruténio.³¹

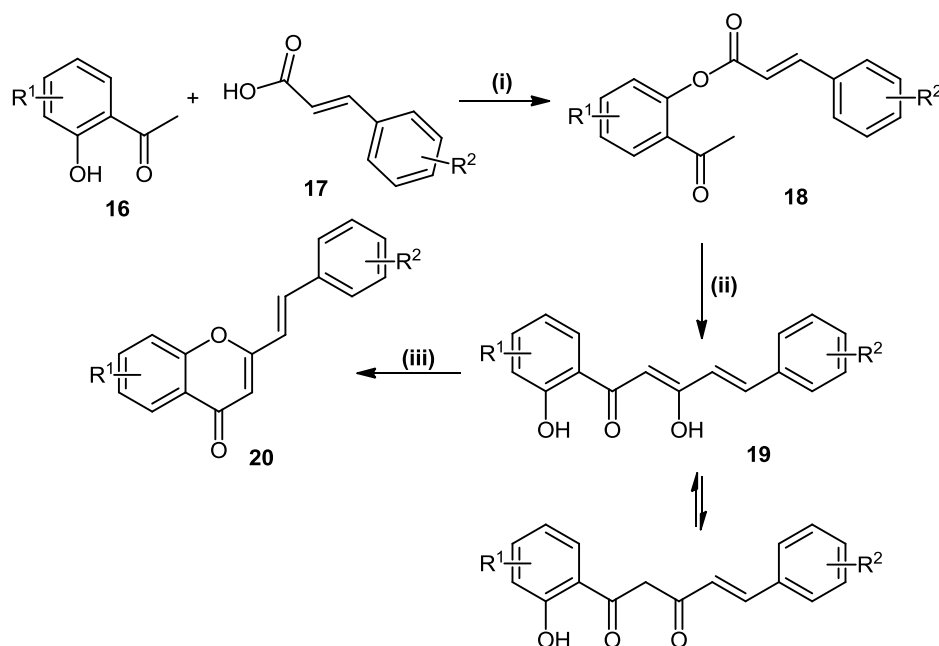
1.1.3. Métodos de síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas

Tal como acontece no caso das 2-*aryl*quinolin-4(1*H*)-onas existem diversos métodos que ao longo dos anos foram descritos para a síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas.^{11c,32} Estes métodos podem agrupar-se da seguinte maneira:

- condensação de Allan-Robinson;
- reação de Wittig intramolecular de [1-(2-cinamoíloxibenzoíl)alquilideno]-trifenilfosforanos;
- condensação aldólica de 2-metil-4*H*-cromen-4-onas com benzaldeídos;

- ciclização de cetonas acetilénicas;
- condensação aldólica de 2'-hidroxiacetofenonas com cinamaldeídos, seguida de ciclodesidrogenação das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas obtidas;
- rearranjo de Baker-Venkataraman.

Iremos apenas descrever o rearranjo de Baker-Venkataraman³³ que é o método mais usado na síntese deste tipo de compostos, inclusive pelo nosso grupo.³⁴ O rearranjo de Baker-Venkataraman envolve o tratamento de 2'-hidroxiacetofenonas **16** com derivados do ácido cinâmico (**17**), dando origem às 2'-cinamoíloxiacetofenonas correspondentes **18**, que sofre uma transposição do grupo cinamoílo em meio básico originando as 2-cinamoíl-2'-hidroxiacetofenonas **19** (**Esquema 4**). As (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas **20** são obtidas após ciclização das cetonas **19** que pode ocorrer em meio ácido forte, misturas de ácido acético e ácido clorídrico ou sulfúrico, em ácido *p*-toluenossulfônico ou I₂ em DMSO.



Reagentes e condições: i: POCl₃, piridina; ii: KOH, piridina, temp. amb. ou NaH, DMSO, temp. amb.; iii: 2% H₂SO₄ em AcOH, refluxo, 1 h ou 2% HCl em AcOH, refluxo ou DMSO / I₂ ou DMSO / ácido *p*-toluenossulfônico, 90-100°C.

Esquema 4. Síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas **20** através do rearranjo de Baker-Venkataraman.

1.1.4. Proteção do grupo NH da 2-arylquinolin-4(1*H*)-ona: *N*-alquilação ou *O*-alquilação?

Neste trabalho foi necessário efetuar a proteção do grupo amina das (*E*)-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**1a-c**), no entanto, este passo levantou algumas dificuldades quanto à regiosseletividade da alquilação.

Como já foi referido anteriormente, as 4-quinolonas são intermediários versáteis e vários são os artigos que continuam a ser publicados descrevendo novas sínteses, transformações químicas, propriedades estruturais, etc. A versatilidade das 4-quinolonas é atribuída aos vários centros reativos existentes, as posições 1, 3 e 4, para possíveis funcionalizações e também aos diferentes graus de saturação. A aromatização da 4-quinolona é facilmente conseguida com cloreto de fosforilo, originando o composto aromático 4-cloroquinolina, um núcleo também bastante importante a nível de reatividade e que vai ser discutido posteriormente neste trabalho.

As 4-quinolonas são conhecidas pelas reações de substituição eletrofílica com haletos de alquilo obtendo-se as *N*-alquilquinolonas (**a**) ou *O*-alquilquinolinas (**b**) (**Figura 9**) ou uma mistura de ambos os isómeros, dependendo da natureza do eletrófilo usado e dos efeitos estéreos na molécula.³⁵

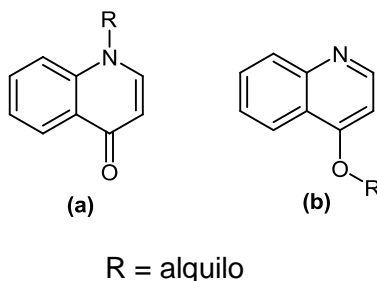


Figura 9. Estrutura da *N*-alquilquinolin-4(1*H*)-ona (**a**) e *O*-alquilquinolina (**b**).

O equilíbrio tautomérico da 4-quinolona permite a interconversão entre os precursores NH e os derivados *N*- e *O*-metilados. Estudos espectroscópicos comparativos de ambos os isómeros metilados isolados e da quinolona não derivatizada permitiram resolver algumas questões relativamente ao equilíbrio tautomérico da quinolin-4-(1*H*)-ona.²⁴ Os resultados permitiram concluir que a 2-arylquinolin-4(1*H*)-ona existe na forma NH-4-oxo exclusivamente num solvente polar como o DMSO, em analogia com o que acontece com outras quinolin-4(1*H*)-onas.

As *N*-alquilquinolin-4(1H)-onas podem ser preparadas por duas vias: através de derivados de *N*-alquilaminas, e posterior elaboração das *N*-alquilquinolin-4(1H)-onas ou através de alquilação direta de 2-alquilquinolin-4(1H)-onas.^{27,36} O problema da regiosseletividade das alquilações, particularmente das metilações, foi verificado desde sempre e uma forma de o eliminar consiste na síntese dos compostos pretendidos que não envolva a via da alquilação direta. No entanto, esse tipo de restrição pode condicionar bastante em termos de elaboração de métodos de síntese. Apesar destes problemas, a metodologia mais utilizada na síntese das *N*-alquilquinolin-4(1H)-onas consiste na alquilação direta, por tratamento de 2-arylquinolin-4(1H)-onas com o haleto de alquilo em meio alcalino.^{4,37} Somanathan *et al.* descreveram que a metilação de quinolin-4(1H)-onas substituídas na posição 2 usando uma mistura de CH₃I e K₂CO₃ em DMF dava origem à mistura dos derivados *O*-metilado e *N*-metilado.³⁸ Por outro lado, Shim *et al.* relataram que a alquilação de 2-arylquinolin-4(1H)-onas com iodeto de metilo ou outros haletos primários de alquilo, alilo ou benzilo em DMF na presença de NaH originavam apenas o derivado *N*-alquilado.³⁹ No entanto, muitos estudos indicam que apesar da alquilação de 2-arylquinolin-4(1H)-onas com vários haletos de alquilo dar origem essencialmente ao derivado *O*-alquilado^{36,40} neste tipo de condições a metilação não é regiosseletiva. Alguns estudos demonstraram também que a presença de substituintes na posição 5 e na posição 3 da quinolin-4(1H)-ona têm um efeito significativo na regiosseletividade da alquilação. A presença de um grupo hidroxilo na posição 5 ou um halogéneo na posição 3 pode levar a uma metilação regiosseletiva dando origem ao isómero *N*-metilado.^{24,27,37e,41}

O problema da falta de regiosseletividade na reação de metilação indica a necessidade de desenvolvimento de novos métodos regiosseletivos de síntese dos derivados *N*- ou *O*-metilados.

Neste trabalho, devido à necessidade de proteção do grupo amina da quinolin-4(1H)-ona, foram testadas várias condições de metilação, possibilitando assim um estudo adequado da reatividade e regiosseletividade desta reação. Cada caso irá ser discutido de forma particular e no capítulo adequado.

1.2. Acridin-9(10H)-onas

1.2.1. Ocorrência natural das acridin-9(10H)-onas

As acridin-9(10H)-onas pertencem a um grande grupo de compostos heterocíclicos que têm como núcleo base uma unidade dibenzo- γ -piridona (**Figura 10**).

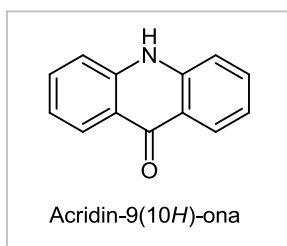


Figura 10. Estrutura da acridin-9(10H)-ona.

As acridin-9(10H)-onas são alcalóides que ocorrem principalmente em plantas da família Rutáceas (*Rutaceae*),⁴² no entanto, alguns derivados já foram isolados em plantas da família Simarubáceas (*Simaroubaceae*).⁴³

Os primeiros alcalóides do tipo acridin-9(10H)-ona foram isoladas por Hughes *et al.* em 1948.⁴⁴ A acronicina isolada a partir da casca da árvore *Achronychia baueri* Schott pertence ao grupo de compostos inicialmente isolados e destaca-se pelo seu largo espectro de ação antitumoral.⁴⁵ Estas descobertas incentivaram os investigadores na pesquisa de novas moléculas com núcleo do tipo acridin-9(10H)-ona e como consequência foram isolados os compostos **21** (furanoacridona) e **22** (dímero piranoacridona-piranoacridona) (**Figura 11**) que apresentam potente atividade inibidora da α -glucosidase, importante na pesquisa de fármacos antidiabetes.⁴⁶

Outros estudos revelaram que os alcalóides **23a-c** do tipo piranoacridonas apresentam elevada atividade antiproliferativa contra linhas celulares tumorais (**Figura 11**).⁴⁷ Muitas outras propriedades estão associados a alcalóides com núcleo estrutural do tipo acridona, como por exemplo, atividade antialérgica, anticancerígena, antiviral e antifúngica.⁴⁸

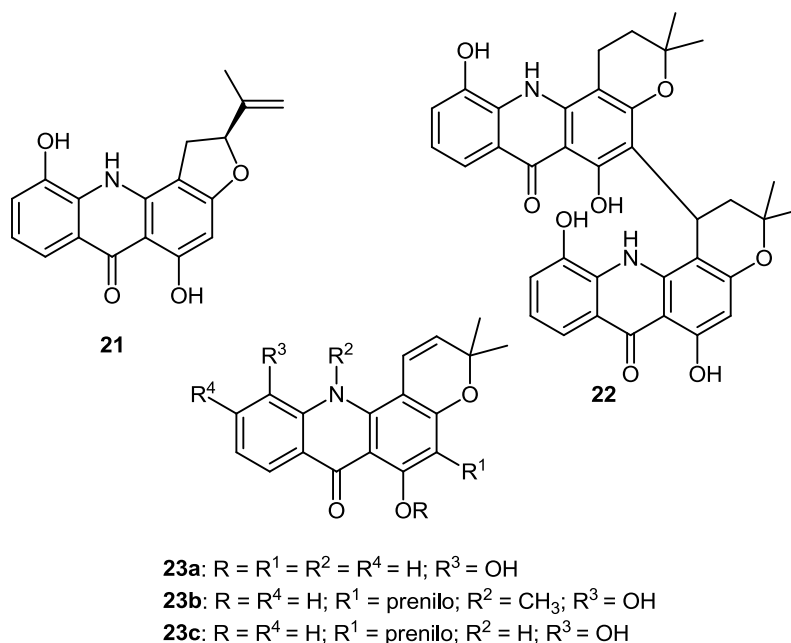


Figura 11. Estruturas de acridin-9(10H)-onas com atividade biológica.

Para além dos compostos naturais do tipo acridona-acridona, as acridin-9(10H)-onas podem existir na sua forma natural como dímeros acridona-xantona, acridonalinhóide e acridona-cumarina.⁴⁹

1.2.2. Aplicações das acridin-9(10H)-onas

Além das atividades biológicas, este tipo de derivados destacam-se também pelas suas propriedades fotofísicas, tais como a fosforescência e fluorescência.

1.2.2.1. Atividade biológica das acridin-9(10H)-onas

Uma das principais propriedades biológicas das acridin-9(10H)-onas é sua atividade antiviral. Existem vários estudos de síntese de novos derivados para o combate do vírus do Herpes.⁵⁰ Goodell *et al.* demonstraram que as acridin-9(10H)-onas contendo grupos carboxamida como substituintes nas posições 2, 3 e 4 exibem atividade seletiva para o vírus HSV1 (*Herpes Simplex Virus 1*).⁵¹ Outros estudos revelaram que derivados da 3,7-dialcoxi-1-hidroxiacridona (**24**) (**Figura 12**) são eficazes no combate do Herpes Simplex e do citomegalovírus humano (HCMV-“*Human Cytomegalovirus*”),⁵² responsável

por doenças como a inclusão citomegálica. Outro tipo de atividade antiviral apresentada por estas moléculas inclui o vírus da hepatite C (HCV-“*Hepatitis C Virus*”),⁵³ o vírus HIV-1 (“*Human Immunodeficiency Virus*”)⁵⁴ onde foi demonstrada uma inibição forte e seletiva contra a replicação das células infetadas,⁵⁵ o vírus da diarreia viral bovina (BVDV-“*Bovine Diarrhoea Virus*”)⁵⁶ e o adenovírus do tipo 6.⁵⁷

Outra das propriedades biológicas na qual diversas acridin-9(10*H*)-onas se destacam é a atividade anticancerígena. Certos derivados têm demonstrado uma elevada capacidade citotóxica e antiproliferativa contra diversas linhas celulares cancerígenas,⁵⁸ por exemplo, a 10-(3,5-dimetoxibenzil)acridin-9(10*H*)-ona (**25**) (**Figura 12**) apresenta uma potente atividade contra dois tipos de linhas de células humanas leucémicas (K562 e HL60) e uma atividade antitumoral relacionada com a indução da apoptose.⁵⁹ Existem vários estudos que demonstram a aplicação das acridin-9(10*H*)-onas no combate à resistência a multifármacos (MDR-“*Multiple Drug Resistance*”)⁶⁰ no tratamento do cancro. Estes compostos estão também descritos como agentes estabilizadores do *G-quadruplex-DNA*⁶¹ e inibidores da topoisomerase I.⁶² Certas triazoloacridonas possuem uma potente atividade antitumoral numa vasta gama de tumores experimentais *in vitro* e *in vivo*, incluindo os carcinomas do cólon humano.^{58a} A atividade antitumoral está também associada às imidazoacridonas, sendo o composto **26** (**Figura 12**) o mais promissor, encontrando-se em estudos clínicos, na fase II, como fármaco para o combate do cancro do cólon e da mama.⁶³ As acridin-9(10*H*)-onas são também frequentemente descritas como possuindo atividade contra diversos parasitas, destacando-se a atividade antimalárica,⁶⁴ anti-*leishmania*⁶⁵ e anti-*trypanosoma*⁶⁶ Outras atividades biológicas associadas às acridin-9(10*H*)-onas são atividade antifúngica⁶⁷, como repelente alimentar,⁶⁸ antioxidante,⁴⁶ anti-inflamatória,⁶⁹ antibacteriana,⁷⁰ moluscicida,⁷¹ antipsoriática⁷² e antiplaquetária.⁷³

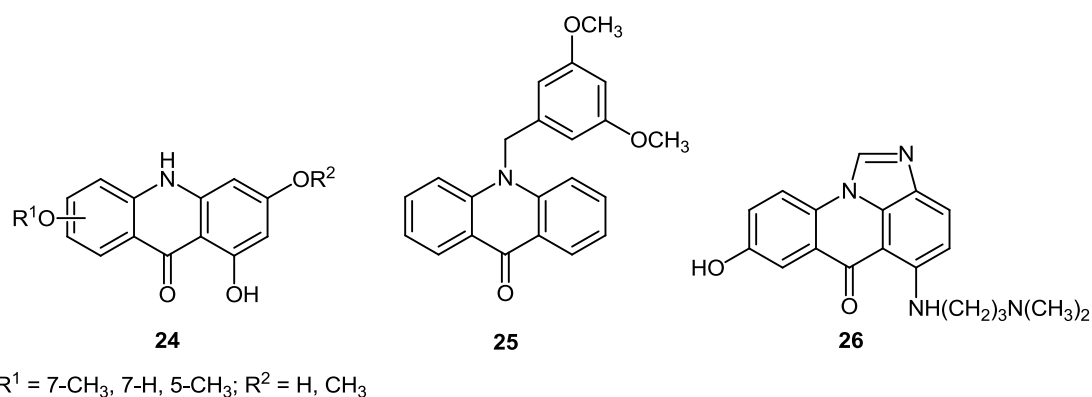


Figura 12. Exemplos de estruturas de acridin-9(10*H*)-onas com atividade biológica.

1.2.2.2. Outras aplicações das acridin-9(10H)-onas

Além das propriedades biológicas, as acridin-9(10H)-onas são conhecidas como agentes fluorescentes devido a uma forte fluorescência e fotoestabilidade exibida por estes compostos.⁷⁴ Este tipo de compostos têm sido estudados como marcadores fluorescentes de DNA,⁷⁵ aminoácidos,⁷⁶ péptidos,⁷⁷ substratos usados em catálise,⁷⁸ entre outros,⁷⁹ para a detecção de materiais biológicos específicos. Existem vários relatos de acridin-9(10H)-onas utilizadas como sensores de cátions metálicos e orgânicos⁸⁰ e como recetores de aniões.⁸¹ Outros derivados são descritos como sondas fluorescentes de pH, pois demonstram sensibilidade à sua variação tanto em condições ácidas como básicas.⁸² Recentemente, Vezzu *et al.* indicaram que certas acridin-9(10H)-onas têm potencial para serem eficientes anfitriões de emissores de fosforescência.⁸³

1.2.3. Pirroloacridonas

Existem vários compostos do tipo acridona, cuja unidade estrutural consiste numa acridona fundida com outros anéis heterocíclicos. Alguns exemplos deste tipo de compostos fundidos são as piranoacridonas, furanoacridonas e triazoloacridonas, no entanto, até ao momento e tendo em conta a pesquisa efetuada, as referências na literatura a acridonas do tipo pirroloacridonas (**Figura 13**) são escassas.

A importância das pirroloacridonas pode ser fundamentada, não só pelo facto de pertencer à família das acridonas, mas também por ser um derivado oxidado da família das pirroloacridinas.

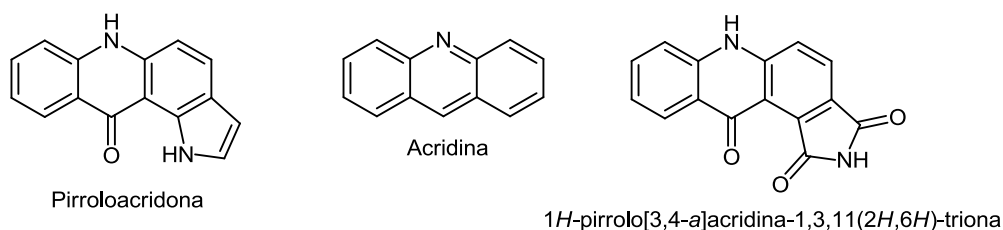


Figura 13. Estruturas das pirrolo[3,2-a]acridin-9(10H)-ona, acridina e 1H-pirrolo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,6H)-triona.

Alcalóides do tipo pirroloacridinas estão presentes em várias espécies marinhas, como nas esponjas marinhas e nos tunicados e também em ascídias (folhas das plantas “insetívoras” ou “carnívoras”) sendo o *Plakinidine D* o primeiro metabolito isolado da

família das pirroloacridinas neste tipo de plantas.⁸⁴ Tendo em conta o interesse a nível biológico das acridinas (**Figura 13**),⁸⁵ as pirroloacridinas já começam a ser alvo de estudos biológicos principalmente a nível de atividade citotóxica.⁸⁶

Os compostos alvo neste trabalho são as pirroloacridonas, mais especificamente, as 1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridin-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas, no entanto, a única referência encontrada até ao momento relativamente a este tipo de acridona foi reportada por White *et al.* em 1996 (**Figura 13**).⁸⁷

1.2.4. Métodos de síntese de acridin-9(10*H*)-onas

O método mais utilizado para a síntese de acridin-9(10*H*)-onas consiste na condensação de Ullmann de ácidos *o*-halobenzóicos com anilinas substituídas na presença de cobre, dando origem aos correspondentes ácidos *N*-arilantranílicos substituídos. Estes são submetidos a uma cicloacilação eletrofílica aromática intramolecular na presença de ácidos fortes, originando as acridonas desejadas.^{60b,67,70,79a,88}

Outras metodologias de síntese de acridin-9(10*H*)-onas implicam o uso de catalisadores de paládio para a formação do ácido *N*-arilantranílico⁸⁹ ou a condensação de antranilatos com derivados fenólicos (geralmente o floroglucinol ou resorcinol) na presença de ácido *p*-toluenossulfónico, ácidos de Lewis ou apenas com aquecimento.^{58a,90} O acoplamento de *o*-aminobenzoatos com derivados do benzino⁹¹ e a reação de cicloadição de diarilazinas com o benzino⁹² são outros dois métodos descritos para a síntese de acridonas. Existem também referências à utilização de micro-ondas na síntese deste tipo de compostos.⁹³

O nosso grupo de investigação, tem-se dedicado nos últimos anos à síntese de acridin-9(10*H*)-onas, tendo sido desenvolvidos outros dois novos métodos. Um deles foi desenvolvido por Silva *et al.*⁹⁴ e envolve a reação de Heck de (*E*)-3-iodo-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, obtidas por iodação das correspondentes (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, dando origem às (*E,E*)-2,3-diestirilquinolin-4(1*H*)-onas que sofrem eletrociclicização e oxidação *in situ* originando as 2,3-diarilacridin-9(10*H*)-onas em rendimentos moderados (38-40%). Devido ao equilíbrio tautomérico existente entre as (*E,E*)-2,3-diestirilquinolin-4(1*H*)-onas e as (*E,E*)-2,3-diestiril-4-hidroxiquinolinas, um outro produto é obtido em rendimentos superiores, as (*E*)-2-aril-4-estirilfuro[3,2-*c*]quinolinas. Esta metodologia é

apresentada detalhadamente no capítulo seguinte, no ponto relativo aos métodos de síntese de furo[3,2-c]quinolinas (ver capítulo 2).

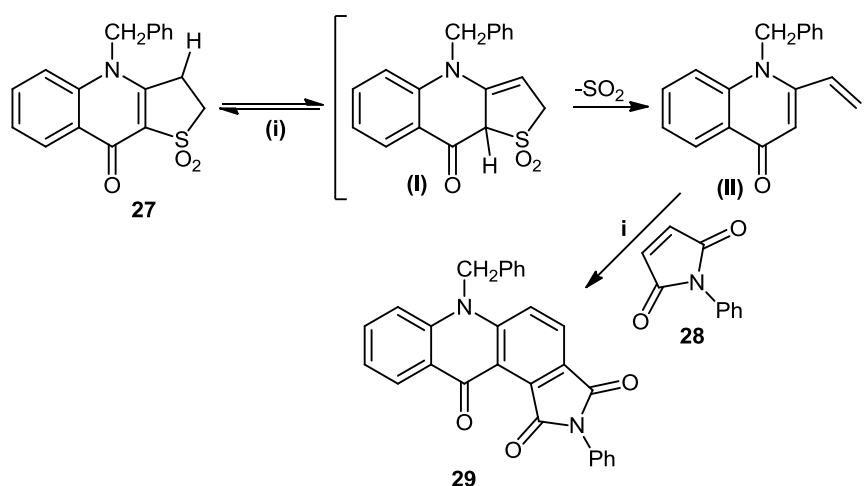
O outro método foi desenvolvido por Seixas *et al.*⁹⁵ e permite a síntese de novas benzo[*b*]acridonas. Este método envolve a reação de Diels-Alder da 1-etoxycarbonil-3-formilquinolin-4(1*H*)-ona com derivados de *o*-benzoquinodimetanos obtendo-se os correspondentes cicloadutos. A desidrogenação destes adutos com I₂ e DMSO quente originou as benzo[*b*]acridonas pretendidas.

1.2.4.1. Métodos de síntese de pirroloacridonas

1.2.4.1.1. Método de síntese de 1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas

Existem poucos métodos de síntese de pirroloacridonas e a única referência relativamente à síntese de 1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas foi reportada por White *et al.* em 1996.⁸⁷ Na sequência de um estudo de síntese de vários compostos usando como precursores di-hidrotiofenos via formação de intermediários do tipo *o*-quinodimetano, White *et al.* obtiveram a 6-benzil-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-triona (**29**) (**Esquema 5**). Esta síntese envolve a termólise da quinolona **27** na presença da *N*-fenilmaleimida (**28**) dando origem à pirroloacridona **29**.

A formação do composto **29** pode ser explicada pela tautomerização 1,3-[H] de **27** dando origem ao composto **I**, que eliminando dióxido de enxofre através de um processo queletrópico origina a vinilquinolona **II**. Esta quinolona (**II**) actua como dieno na reação de Diels-Alder com a *N*-fenilmaleimida (**28**) originando, após desidrogenação, a pirroloacridona **29** num rendimento de 42%. Neste estudo apenas foi sintetizado este derivado.

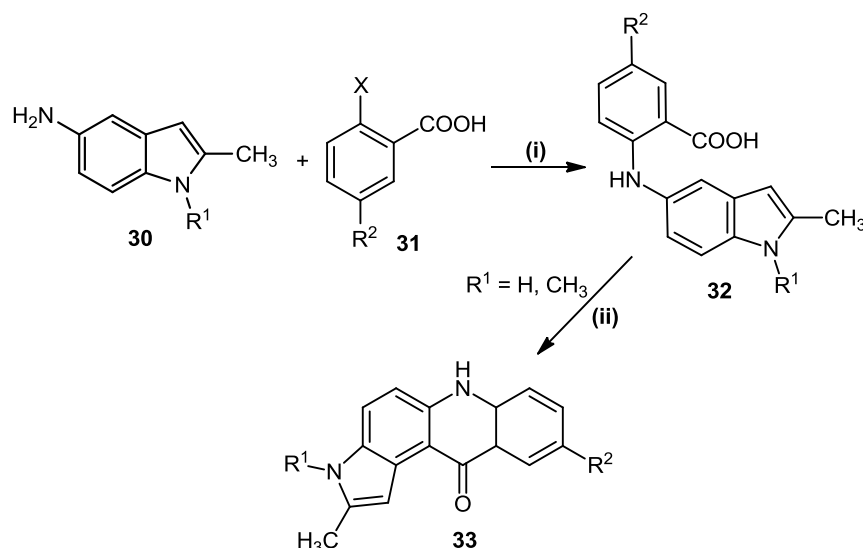


Reagentes e condições: i: 1,2,4-triclorobenzeno, refluxo, 12 h.

Esquema 5. Síntese da 6-benzil-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-triona (**29**) a partir da reação de Diels-Alder da vinilquinolina (**II**) com a *N*-fenilmaleimida (**28**).

1.2.4.1.2. Métodos de síntese de outras pirroloacridonas

As pirroloacridonas **33** foram sintetizadas por Meesala *et al.* através da condensação de Ullmann-Goldberg dos 5-amino-2-metilindóis **30** com os ácidos 2-halobenzóicos **31** na presença de CuI e K₂CO₃ originando o produto **32** (**Esquema 6**). Este composto cicliza na presença de POCl₃ dando origem às correspondentes pirroloacridonas **33** em bons rendimentos (72-79%). O substituinte halogéneo no composto **31** teve impacto no tempo da reação de condensação, sendo o ácido 2-iodobenzóico mais reativo do que o 2-bromo- ou 2-clorobenzóico.⁹⁶

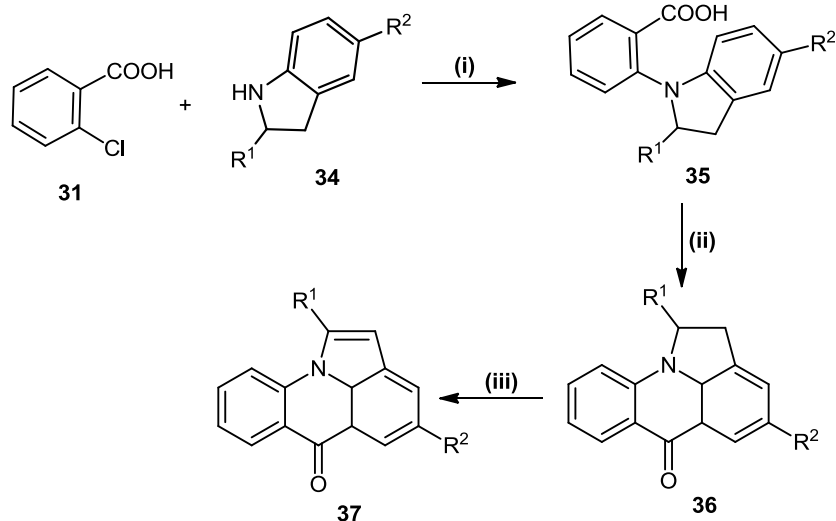


$R^1 = \text{H, CH}_3, \text{SO}_2\text{Ph}$; $R^2 = \text{Cl, Br, NO}_2, \text{OCH}_3$; $X = \text{I, Br, Cl}$

Reagentes e condições: i: 10% mol CuI, K_2CO_3 , DMSO, 80°C; ii: POCl_3 , 60°C.

Esquema 6. Síntese das pirrolo[3,2-a]acridonas **33** através da condensação de Ullmann-Goldberg dos 5-amino-2-metilindóis **30** com ácidos 2-halobenzóicos **31**.

Em 1979 foi reportada a síntese das pirrolo[3,2,1-d,e]acridonas **36** e **37** utilizando um método semelhante ao anterior, envolvendo a reação modificada de Ullmann entre derivados da indolina **34** e o ácido 2-clorobenzóico (**31**) na presença de óxido de cobre e carbonato de potássio anidro, dando origem aos compostos **35** (**Esquema 7**). Estes sofrem uma ciclização intramolecular na presença de ácido polifosfórico (PPA), originando as hidropirroloacridonas **36**, que após desidrogenação com dióxido de magnésio em refluxo de xileno, dão origem às pirrolo[3,2,1-d,e]acridonas **37** em rendimentos de 10-90%.⁹⁷



$R^1 = \text{H, acetilo}; R^2 = \text{H, CH}_3$

Reagentes e condições: i: K_2CO_3 , CuO, 90-150°C, 15 min.-1 h; ii: PPA, 125-150°C, 30 min.-1 h; iii: MnO_2 , xileno, refluxo 12-36 h.

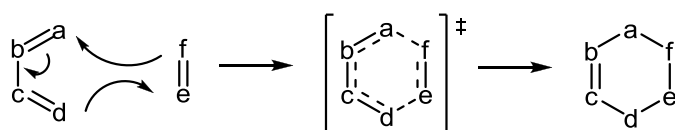
Esquema 7. Síntese das pirrolo[3,2,1-d,e]acridonas **36** e **37** através da reação de condensação de derivados da indolina **34** com o ácido 2-clorobenzoico (**31**).

1.3. Reação de Diels-Alder

A reação de cicloadição $[4\pi+2\pi]$ de um dieno com um dienófilo para formar um derivado de ciclo-hexeno é conhecida como a cicloadição de Diels-Alder (DA).⁹⁸ Este tipo de ciclizações já tinham sido reportadas por alguns investigadores nos anos de 1906 a 1920,⁹⁹ no entanto, as estruturas dos produtos tinham sido identificadas incorretamente. Foi apenas em 1928 que O. Diels e K. Alder estabeleceram a correta estrutura dos cicloadutos (mono- e di-adutos) resultantes da reação do ciclopentadieno com a *p*-quinona.¹⁰⁰ A partir desta descoberta, a cicloadição de DA tornou-se uma das ferramentas mais utilizadas em síntese orgânica,¹⁰¹ tendo sido destacada em 1950 com o prémio nobel da química.¹⁰²

A reação de DA envolve a adição de um componente 2π , o dienófilo (alceno substituído), a um componente 4π , designado por dieno, e duas novas ligações σ e uma nova ligação π são formadas a partir das 3 ligações π existentes, duas pertencentes ao dieno e uma pertencente ao dienófilo, e é por isso que se denomina reação de cicloadição $[4+2]$ (**Esquema 8**). Geralmente esta reação não necessita da presença de reagentes auxiliares, como catalisadores ácidos ou básicos, mas apenas de energia

térmica. A reação de DA é considerada uma reação concertada pois ocorre sem formação de um intermediário e pode ser classificada como pertencendo ao grupo das reações concertadas pericíclicas, que são caracterizadas pela reorganização contínua dos eletrões na estrutura cíclica de transição (estado de transição aromático). A estrutura cíclica de transição corresponde a um rearranjo das orbitais participantes que mantêm a interação das ligações dos átomos intervenientes durante o curso da reação. Assim, é possível dizer que estes requisitos tornam as reações pericíclicas possíveis de prever em termos de reatividade, regioseletividade e estereosseletividade.



Esquema 8. Representação esquemática da reação de Diels-Alder e do respetivo estado de transição.

Além de alcenos, os alcinos substituídos, benzinóis e alenos são considerados também bons dienófilos. Estas reações podem ser inter- ou intramoleculares e se existem um ou mais átomos nos compostos intervenientes na reação que não o carbono, a reação é conhecida como hetero-Diels-Alder.¹⁰³ Em reações de retro-Diels-Alder, anéis insaturados de seis membros quebram, originando um dieno e um dienófilo,¹⁰⁴ e em reações denominadas homo-Diels-Alder o dienófilo reage com um dieno que é constituído por duas duplas separadas por um centro sp^3 , originando uma cicloadição $[2\pi+2\pi+2\pi]$.¹⁰⁵

1.3.1. O dieno e o dienófilo

A espécie interveniente como dieno na reação de Diels-Alder pode ser cíclica ou de cadeia aberta e possuir diversos tipos de substituintes. Para que a reação ocorra é requisito necessário que o dieno apresente conformação *s-cis*, ou seja, a ligação σ do dieno tem de possuir uma conformação *cis*, estando as duas ligações π orientadas para mesmo lado, ou então tem de ter a capacidade de adotar esta conformação (**Figura 14**). Se existirem substituintes com tamanho superior ao do hidrogénio, então o impedimento estérico pode influenciar as estabilidades relativas das conformações. Os dienos cíclicos que estão em permanente conformação *s-cis* são bastante reativos na reação de Diels-

Alder, no entanto, os dienos cíclicos com conformação permanentemente *s-trans* e que não conseguem adotar a conformação *s-cis*, não são reativos neste tipo de reações. Dienos instáveis, como por exemplo, os *o*-quinodimetanos, podem ser gerados *in situ*.

O dienófilo, tal como o dieno, pode possuir diversos substituintes, ser cíclico ou possuir uma estrutura de cadeia aberta. O dienófilo pode ser ativado através de ácidos de Lewis. Geralmente os dienófilos são pobres em eletrões e os dienos são ricos em eletrões (reação de DA normal), no entanto, quando os dienófilos são ricos em eletrões e os dienos possuem substituintes sacadores de eletrões a reação denomina-se reação de Diels-Alder *inversa*.

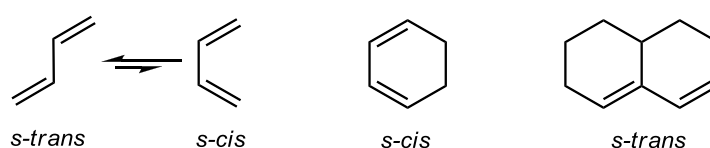


Figura 14. Representação das conformações do dieno.

1.3.2. Mecanismo da reação de Diels-Alder

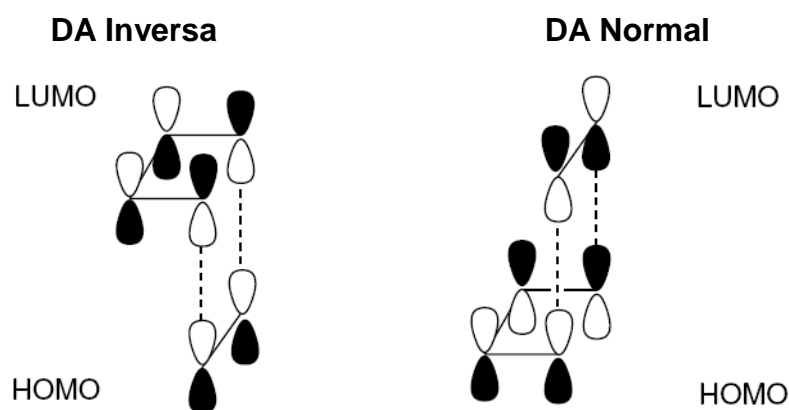
A reação de DA é uma reação de cicloadição pericíclica em que o processo de formação e quebra de ligações é concertado. Ou seja, considera-se que o mecanismo da reação ocorre num só passo, não existindo a formação de espécies intermediárias, mas apenas um estado de transição em que os seis eletrões π se encontram deslocalizados pelos seis átomos que formam o novo anel. No entanto, dependendo da natureza dos reagentes e das condições experimentais,¹⁰⁶ a reação pode ocorrer de uma forma sincronizada,¹⁰⁷ ou seja, a formação das novas ligações ocorre simultaneamente, ou pode ocorrer de uma forma não sincronizada,¹⁰⁸ em que a formação de uma das ligações σ procede mais rapidamente do que a outra.

Apesar da maioria dos autores defender que a reação de DA é uma reação pericíclica e ser este o mecanismo que por norma é aceite e que está de acordo com a teoria das orbitais de fronteira, existem alguns estudos que apontam para um mecanismo iónico ou radicalar, em que as duas ligações σ são formadas em dois passos separados.^{109,110}

Nas reações de Diels-Alder realizadas neste trabalho considera-se que o mecanismo é concertado e este pode ser explicado através do princípio da conservação

da simetria de orbital, que prevê que algumas reações são permitidas e outras proibidas por simetria. De acordo com a teoria das orbitais moleculares de fronteira, a reatividade, a regioquímica e a estereoquímica da reação de DA são controladas pela sobreposição da orbital molecular ocupada de maior energia (HOMO) de um componente da reação com a orbital molecular vazia de menor energia (LUMO) do outro componente (**Esquema 9**).^{111,112} Estas orbitais são as mais semelhantes a nível de energia. Para que a reação seja permitida ambas as orbitais deverão apresentar a mesma simetria, isto é, ambas deverão ser simétricas (S) ou anti-simétricas (A), pois caso contrário, não poderão interagir entre si sendo a reação proibida por simetria.

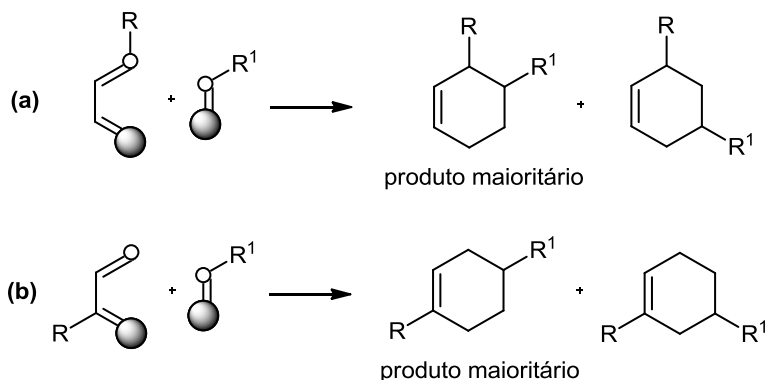
A reatividade dos reagentes na DA depende da diferença energética entre as orbitais HOMO-LUMO de cada um dos componentes: quanto menor for a diferença de energia, menor será a energia do estado de transição da reação. Substituintes sacadores de elétrons baixam a energia de ambas as orbitais HOMO e LUMO, enquanto que substituintes dadores de elétrons aumentam a sua energia. Numa reação de Diels-Alder *normal*, o dieno possui substituintes dadores de elétrons, o que faz aumentar a energia da orbital HOMO, e o dienófilo possui substituintes sacadores de elétrons, o que torna a energia da orbital LUMO menor. Esta conjuntura leva a uma menor diferença energética entre as duas orbitais. Numa reação de Diels-Alder *inversa* procede-se o oposto, o dieno é pobre em elétrons tornando a orbital LUMO menos energética e o dienófilo é rico em elétrons tornando a orbital HOMO mais energética (**Esquema 9**).¹¹²



Esquema 9. Sobreposição das orbitais moleculares nas reações de Diels-Alder *normal* e *inversa*.

1.3.3. Regiosseletividade na reação de Diels-Alder

As reações de Diels-Alder são regiosseletivas formando-se essencialmente o cicloaduto substituído nas posições 1,2 ou 1,4. Os cicloadutos substituídos nas posições 1,3 são minoritários e por vezes nem se chegam a formar. Esta regiosseletividade pode ser explicada pela teoria das orbitais moleculares de fronteira, com base nos coeficientes das orbitais dos átomos que formam as ligações σ . A regioquímica é determinada pela sobreposição das orbitais que possuem maiores coeficientes e quanto maior for a diferença entre os coeficientes das orbitais entre os dois átomos do dieno e entre os dois átomos do dienófilo que irão participar na formação das duas ligações σ , maior a regiosseletividade da cicloadição. Assim, a presença de um substituinte dador de elétrons no carbono C-1 do dieno aumenta o coeficiente da HOMO no carbono C-4 e a presença de um grupo sacador de elétrons no dienófilo aumenta o coeficiente da LUMO no carbono C-2, logo o produto maioritário é o cicloaduto 1,2-substituído [**Esquema 10, (a)**]. A presença de um substituinte dador de elétrons no carbono C-2 do dieno aumenta o coeficiente da HOMO no carbono C-1 e o produto maioritário é o cicloaduto 1,4-substituído [**Esquema 10, (b)**].

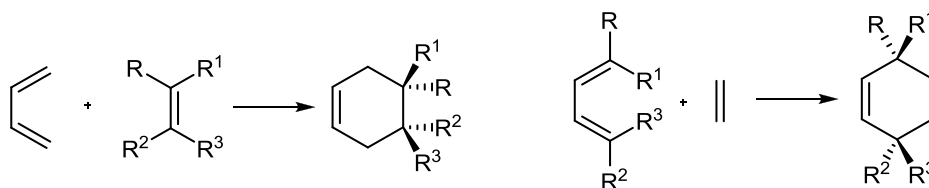


Esquema 10. Regiosseletividade da reação de Diels-Alder.

1.3.4. Estereosseletividade na reação de Diels-Alder

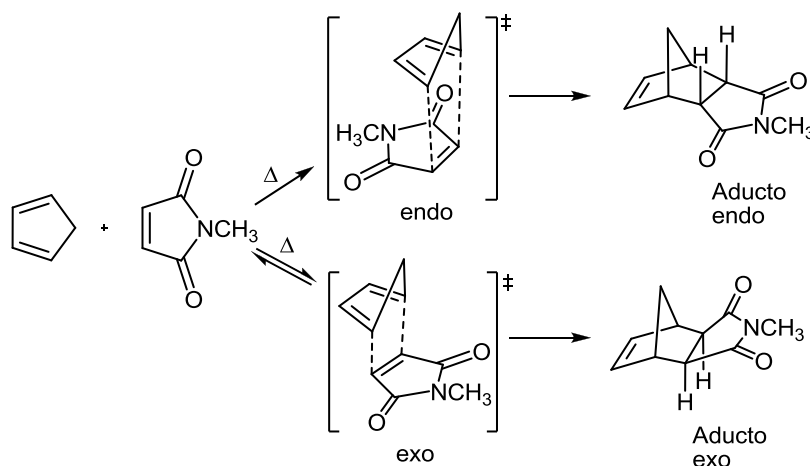
A estereoquímica da reação de DA pode ser abordada em vários aspetos. De acordo com as regras de Alder-Stein formuladas em 1937, a estereoquímica dos substituintes do reagente de partida mantém-se no produto, ou seja, as configurações

dos reagentes iniciais, dieno e dienófilo, são mantidas no cicloaduto formado (**Esquema 11**).



Esquema 11. Estereosseletividade das reações de Diels-Alder.

A reação de DA pode originar cicloadutos *endo* e *exo* (**Esquema 12**), no entanto, cineticamente, o produto *endo* é o mais favorecido, principalmente quando o dienófilo possui grupos sacadores de elétrons e a reação é irreversível. Quando um dienófilo se encontra substituído, existem duas orientações possíveis relativamente ao dieno: no estado de transição o dienófilo pode estar orientado na direção das orbitais π do dieno - orientação *endo*, ou pode estar orientado no sentido oposto deste sistema π - orientação *exo*. A teoria da simetria da orbital justifica que o estado de transição *endo* é preferencial pois é estabilizado pela existência de interações secundárias de orbitais dos substituintes do dienófilo e a nova ligação π que se forma no dieno. No entanto, Alder e Stein propuseram a regra de adição *endo* justificando que a acumulação máxima das duplas ligações estabiliza o estado de transição *endo*. Algumas destas teorias ainda se encontram em discussão e levantam também algum controvérsia.¹¹³



Esquema 12. Representação das orientações do dienófilo, *endo* e *exo*, no estado de transição das reações de Diels-Alder.

1.3.5. Efeito do solvente nas reações de Diels-Alder

O solvente tem um efeito bastante importante na velocidade das reações de DA. Os solventes tradicionais são solventes orgânicos não polares, tais como hidrocarbonetos aromáticos. No entanto, a água e outros solventes polares, como por exemplo o etilenoglicol e a formamida aceleram um elevado número de reações.¹¹⁴ A aceleração provocada pela água está associada às “interações hidrofóbicas forçadas”,¹¹⁵ ou seja, a forte rede de pontes de hidrogénio existente na água, tende a excluir os solutos não polares forçando a sua junção. A água como solvente pode também ser estabilizadora no desenvolvimento do estado de transição.¹¹⁶

1.3.6. Ácidos de Lewis como catalisadores de reações de Diels-Alder

A reação de DA pode ser catalisada por uma grande variedade de ácidos de Lewis, incluindo o SnCl_4 , ZnCl_2 , AlCl_3 e derivados como por exemplo o $(\text{CH}_3)_2\text{AlCl}$ e o $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCl}$.¹¹⁷ Os dienófilos com os quais se podem usar este tipo de catálise são aqueles que possuem grupos carbonilo como substituintes, uma vez que, os ácidos de Lewis formam complexos com o átomo de oxigénio do grupo carbonilo, proporcionando um aumento da capacidade sacadora deste grupo (**Figura 15**). Estudos computacionais comprovam este tipo de interação.¹¹⁸

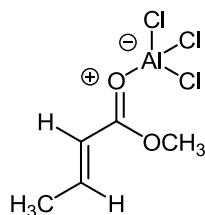


Figura 15. Complexação de um ácido de Lewis (AlCl_3) com o grupo carbonilo de um dienófilo.

Esta complexação vai ativar o dienófilo pois vai ter um efeito a nível de energia e distorção das orbitais dos substituintes, aumentando a reatividade e seletividade do dienófilo complexado relativamente ao dienófilo não complexado.¹¹⁹ Usualmente, ocorre um aumento tanto da regiosseletividade, como da estereosseletividade *endo/exo*. Os ácidos de Lewis podem também ser utilizados em reações de DA *inversas*, no entanto, neste caso, a grande interação vai ocorrer entre o catalisador e o dieno.

1.4. Radiação micro-ondas aplicada à síntese orgânica

Desde a primeira publicação do uso de radiação micro-ondas em síntese orgânica pelos grupos de Gedye e Giguere/Majetich em 1986,¹²⁰ muitos outros trabalhos têm sido publicados nesta área, que é hoje referida como “síntese orgânica assistida por micro-ondas” (*microwave-assisted organic synthesis* – MAOS).^{121,122} Em muitas das publicações faz-se a comparação com os métodos convencionais de aquecimento, tendo as reações efetuadas sob irradiação com micro-ondas evidenciado uma redução drástica no tempo da reação, um aumento do rendimento dos produtos e uma redução das indesejáveis reações laterais, facilitando bastante o *work-up* da reação. As vantagens desta tecnologia têm sido exploradas no contexto de síntese total de produtos naturais,¹²³ na química medicinal¹²⁴ e mais recentemente na síntese de polímeros,¹²⁵ na ciência de materiais,¹²⁶ nanotecnologia¹²⁷ e processos bioquímicos.¹²⁸

O uso deste tipo de radiação deu origem a um novo conceito de reação química, porque a absorção e transferência de energia é completamente diferente dos métodos clássicos. Sob radiação micro-ondas a energia transferida não é produzida por condução ou convecção, mas sim por perda dielétrica. A aceleração da reação por micro-ondas (MW) resulta da interação reagente-onda levando a efeitos térmicos e específicos (puramente não térmicos). No entanto, os efeitos de MW têm de ser considerados de acordo com o meio de reação, sendo o solvente uma variável de elevada importância. Quando são utilizados solventes polares apróticos (ex. DMF) e próticos (ex. álcoois), a principal absorção ocorre entre as micro-ondas e as moléculas polares do solvente, e neste caso a transferência de energia ocorre do solvente para a mistura de reação e reagentes, e consequentemente, os resultados podem tornar-se semelhantes aos obtidos em condições de aquecimento clássico.¹²⁹ Mais interessante pode ser o uso de solventes não polares (ex. tolueno, 1,2,4-triclorobenzeno), pois uma vez que existe uma fraca interação solvente-MW, permite uma absorção específica pelos reagentes e uma possível transferência de energia dos reagentes para o solvente, tornando os resultados bastante distintos dos que são obtidos em aquecimento clássico. Tem sido assim demonstrado que o efeito da radiação micro-ondas na reação diminui quando a polaridade do solvente aumenta, e alguns estudos referentes a esse assunto consideram reações de Diels-Alder, síntese de cumarinas e condensações de Knoevenagel.¹³⁰

A forma e o tamanho das moléculas são outros dois parâmetros que podem influenciar o resultado da reação sob irradiação com micro-ondas, porque influenciam a distribuição da temperatura.

Nos anos 90, na sequência de várias explosões que aconteciam pelo aquecimento rápido e descontrolado em vasos fechados, vários grupos começaram a efetuar experiências de síntese orgânica sob irradiação com micro-ondas na ausência de solvente (*dry-media reactions*).¹³¹ Hoje em dia, este tipo de experiências tem como principal objetivo a preocupação ambiental, com o intuito de dar resposta a várias restrições ambientais a nível de emissão de gases tóxicos aplicadas por várias legislações.¹³² Nas reações sem solvente e sob irradiação com micro-ondas, normalmente os reagentes são pré-absorvidos num suporte inorgânico (sílica, alumina, grafite, etc...), no entanto, existem ainda algumas dificuldades técnicas relativamente à não uniformidade do aquecimento, à agitação e quanto à determinação precisa da temperatura da reação.

Apesar de hoje em dia a maior parte das reações sob irradiação com micro-ondas ser efetuada em vaso fechado (tecnologia autoclave),¹³³ existem alguns casos em que é essencial o uso de vasos abertos. Nestes casos, geralmente um dos produtos da reação precisa de ser removido da mistura reacional por forma a conduzir o equilíbrio no sentido do produto pretendido.¹³⁴

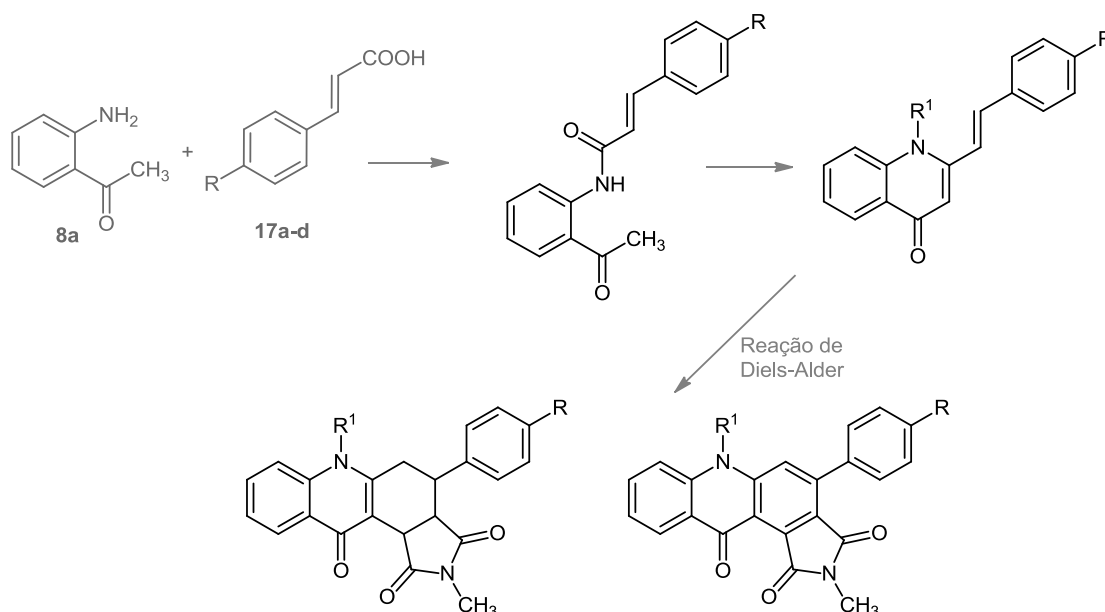
A radiação micro-ondas quando entra na cavidade do aparelho é reflectida pela parede e estas reflexões geram um padrão de ondas estacionário a três dimensões dentro da cavidade do aparelho, as “modes”. Num aparelho MW multimodo, vai ser gerado um padrão de campo onde vão ser encontrados os chamados *pontos frios e quentes*, tornando a eficiência de aquecimento drasticamente variável entre posições diferentes. Para obter um padrão de aquecimento bem definido, um aparelho monomodo é a opção ideal, no entanto, um MW multimodo tem a vantagem de ser possível efetuar reações com maior quantidade, ou seja, permite um aumento considerável da escala.

Assim, tendo em conta as oportunidades que esta tecnologia pode oferecer, decidiu-se incluí-la ao longo deste projeto e foram efetuados vários estudos de reações sob irradiação com micro-ondas. Esta variante do trabalho possibilitou não só estudar o efeito da radiação micro-ondas no tipo de reações testadas, como efetuar uma análise comparativa entre as condições de aquecimento clássico e a irradiação com micro-ondas.

1.5. Objetivo do trabalho – estratégia de síntese

Compostos do tipo quinolin-4(1*H*)-onas e acridin-9(10*H*)-onas despertaram o interesse no nosso grupo devido às suas propriedades biológicas.

Assim, um dos objetivos desta parte do trabalho consiste no estudo da síntese de novas (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas e (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas a partir da reação de ciclização de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas, as quais foram sintetizadas através da reação da 2'-aminoacetofenona (**8a**) com derivados do ácido cinâmico **17a-d** (**Esquema 13**). Um outro objetivo será testar a reatividade das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas como dienos em reações de cicloadição [4+2] usando a *N*-metilmaleimida como dienófilo. A reação de Diels-Alder terá também como objetivo a síntese de novas acridin-9(10*H*)-onas (**Esquema 13**). De forma a efetuar um estudo comparativo de resultados, as reações irão ser efetuadas em condições de aquecimento clássico e sob irradiação com micro-ondas.



Esquema 13. Representação da estratégia de síntese.

2. NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

2.1. Nomenclatura dos compostos precursores e secundários na síntese das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

2.1.1. (*E*)-*N*-(2-Acetilfenil)-3-arylacrilamidas

As (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-d** foram obtidas através da reação da 2'-aminoacetofenona (**8a**) com derivados do ácido cinâmico **17a-d** (**Figura 15**).

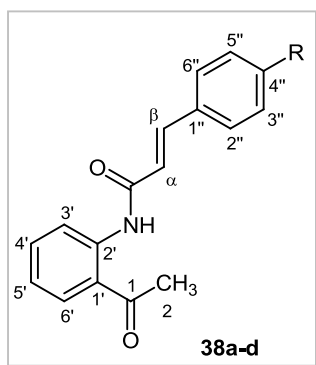


Figura 15. Estrutura e sistema de numeração das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-d**.

2.1.2. (*E*)- e (*Z*)-2-Estirilquinolin-4(1*H*)-onas

As (*E*) e (*Z*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas são compostos constituídos por uma unidade de quinolin-4(1*H*)-ona (benzo- γ -piridona) tendo um grupo estirilo como substituinte em C-2. A letra *E* e *Z* indica a configuração *trans* e *cis*, respetivamente, da ligação dupla do grupo estirilo (**Figura 16**).¹³⁵ Na numeração destes compostos atribui-se o número 1 ao heteroátomo tal como se pode verificar na **Figura 16**. Sempre que no átomo de nitrogénio o hidrogénio se encontra substituído por um grupo, no nome do composto, a referência a esta substituição é precedida do número 1 e não da letra *N*.

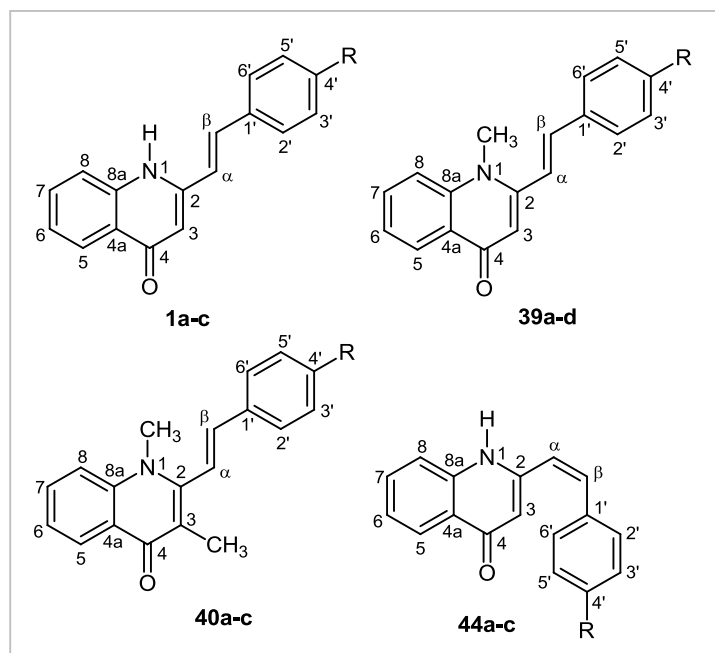


Figura 16. Estruturas e sistemas de numeração das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-d**, (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d** e 2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c**.

2.1.3. (*E*)- e (*Z*)-2-Estiril-4-metoxiquinolinas

As (*E*)- e (*Z*)-2-estiril-4-metoxiquinolinas são compostos constituídos por uma unidade estrutural de quinolina (benzo[*b*]piridina) que se encontra substituída na posição 2 por um grupo estirilo e na posição 4 por um grupo metoxilo (**Figura 17**). Como já referido para o caso das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, dependendo da configuração da dupla ligação do grupo estirilo ser *cis* ou *trans*, estes compostos designam-se por *Z* e *E*, respetivamente, e a numeração usada é a apresentada na **Figura 17**.

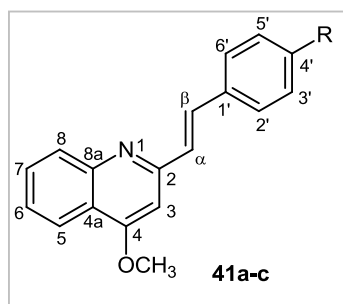


Figura 17. Estrutura e sistema de numeração das (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolinas **41a-c**.

2.2. Nomenclatura das acridin-9(10*H*)-onas

As (3*aR**,4*R**,11*bR**)-4-*aril*-2,6-dimetil-4,5,6,11*b*-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3*aH*)-trionas **42a-c** são compostos constituídos por uma unidade tetra-hidroacridona (dibenzo- γ -piridona) fundida com uma molécula de *N*-metilmaleimida. No nome do sistema fundido as ligações de fusão são indicadas por letras e números entre parêntesis rectos [3,4-*a*], em que a ligação de fusão do heterociclo parental (acridona) é indicada com uma letra minúscula em itálico (*a*) e a ligação de fusão do outro componente (*N*-metilmaleimida) é indicada com números (3, 4) (escritos pela ordem em que são encontrados no sistema fundido) [Figura 18 (B)].¹³⁶ Na numeração das (3*aR**,4*R**,11*bR**)-4-*aril*-2,6-dimetil-4,5,6,11*b*-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3*aH*)-trionas **42a-c**, é necessário posicionar e orientar a molécula de acordo com as regras estipuladas na IUPAC, ou seja, de forma a que: a) tenha o maior número de anéis *orto*-fundidos numa linha horizontal; b) tenha o maior número de anéis no quadrante superior direito [Figura 18 (A)]. Depois de escolhida a orientação correta, a numeração faz-se no sentido dos ponteiros do relógio, começando no anel mais em cima do quadrante superior direito, sendo que o localizador 1 é atribuído ao átomo mais próximo da ligação de fusão do anel selecionado e os átomos de carbonos comuns a dois ou mais anéis não são incluídos na numeração normal [Figura 18 (B)].¹³⁷

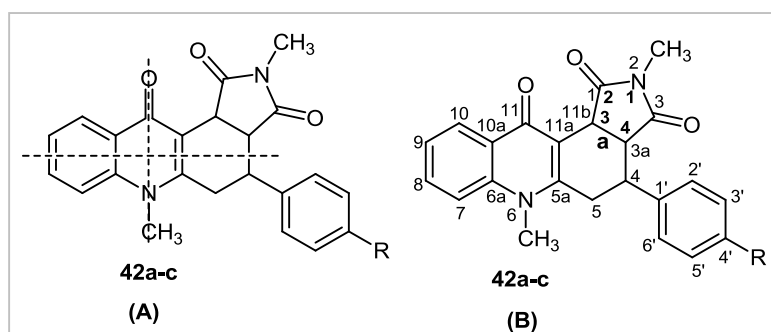


Figura 18. Estrutura e sistema de numeração das (3*aR**,4*R**,11*bR**)-4-*aril*-2,6-dimetil-4,5,6,11*b*-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3*aH*)-trionas **40a-c**.

As 4-*aril*-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas **43a-c** são compostos constituídos por uma unidade acridona (dibenzo- γ -piridona) fundida com uma molécula de *N*-metilmaleimida. A atribuição da numeração das 4-*aril*-2,6-dimetil-1*H*-

pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas **43a-c** é semelhante às acridonas anteriores e é apresentada na figura que se segue (**Figura 19**).

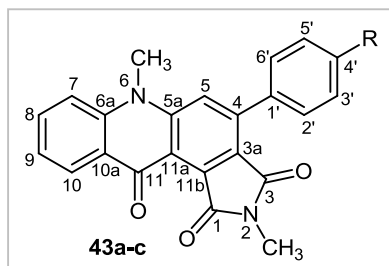


Figura 19. Estrutura e sistema de numeração das 4-*aril*-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas **43a-c**.

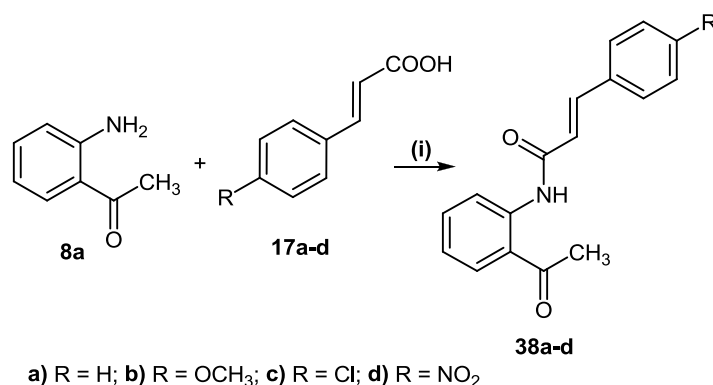
3. SÍNTESE DE (*E*)-2-ESTIRILQUINOLIN-4(1*H*)-ONAS E ACRIDIN-9(10*H*)-ONAS

3.1. Síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

Como já foi descrito anteriormente, existem vários métodos de síntese de 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas, sendo que um dos mais comuns envolve o uso de 2'-aminoacetofenonas e cloretos de benzoílo como materiais de partida. Será este o método usado ao longo deste trabalho.

A primeira estratégia utilizada na preparação da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-fenilacrilamida (**38a**) envolveu a reação da 2'-aminoacetofenona (**8a**) com o ácido cinâmico (**17a**) em piridina seca usando um excesso de cloreto de fosforilo a 80°C durante 24 h. Esta transformação implica a formação do cloreto de cinamoílo por reação do cloreto de fosforilo com o respetivo ácido cinâmico (**17a**) e a (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-fenilacrilamida (**38a**) é obtida após o ataque nucleofílico da amina da 2'-aminoacetofenona (**8a**) ao carbono do grupo carbonilo do cloreto de cinamoílo. Este método, que à partida se esperava levar a bons resultados, revelou-se ineficiente uma vez que o composto **38a** (**Esquema 14**) foi obtido em rendimentos muito baixos (23% e 18% com 5 h e 24 h de tempo de reação, respetivamente) e uma enorme quantidade de produtos de degradação foi observada no meio de reação.

Tendo em conta os resultados obtidos, foi necessário alterar o tipo de estratégia. Desta forma, optou-se por um método de acilação da 2'-aminoacetofenona sem recorrer à preparação dos respetivos cloretos de ácido. Assim, estudou-se a preparação das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-d** através da reação da 2'-aminoacetofenona (**8a**) com derivados do ácido cinâmico **17a-d** na presença de um equivalente molar de *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) e uma quantidade catalítica de 4-(pirrolidino)piridina (4-PPy) em diclorometano à temperatura ambiente durante alguns dias (7 dias para o derivado **38a** e 8 dias para os restantes derivados **38b-d**). No entanto, foi necessária adição, após 3 dias de reação, de metade da quantidade adicionada inicialmente de DCC, ácido cinâmico **17a-d** e 4-PPy (**Esquema 14**).

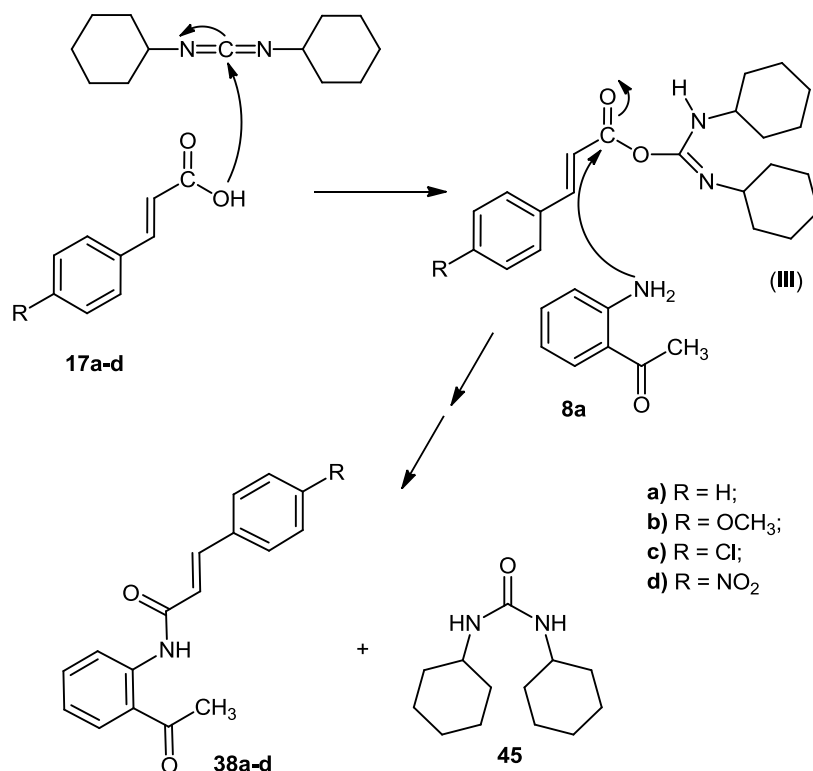


Reagentes e condições: i: DCC (1 equiv. + 0,5 equiv. após 3 dias de reação), 4-PPy (0,1 equiv. + 0,05 equiv. após 3 dias de reação), CH₂Cl₂, temp. amb., 7-8 dias, N₂ (Nota: +0,5 equiv. de ácido foram adicionados após 3 dias de reação).

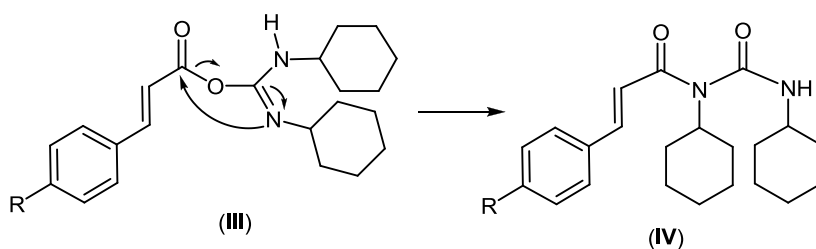
Esquema 14. Síntese das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-c** a partir da reação da 2'-aminoacetofenona (**8a**) com derivados do ácido cinâmico **17a-d**.

O mecanismo da reação de cinamoilação da 2'-aminoacetofenona (**8a**) na presença de DCC envolve a formação de um intermediário, a *O*-acilisoureira (**III**), que vai facilitar o ataque do grupo amina da 2'-aminoacetofenona (**8a**) ao grupo carbonilo do ácido **17a-d** (**Esquema 15**). No final da reação obtém-se o produto pretendido **38a-d** e a diciclo-hexilureia (**45**) que nas condições reacionais utilizadas precipita, permitindo a sua remoção quase completa por filtração. Esta via mecanística tem a desvantagem de poder formar produtos secundários devido ao rearranjo da *O*-acilisoureira (**III**) na *N*-acilisoureira (**IV**) (**Esquema 16**). Este tipo de reações laterais inviabiliza a participação dos ácidos cinâmicos **17a-d** na reação, uma vez que a *O*-aciisoureira (**IV**) é um composto estável e torna, por vezes, necessário a adição de novas quantidades de ácido cinâmico.

Com este método, as (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-d** foram preparadas em bons rendimentos (**38a**: 52%; **38b**: 51%; **38c**: 65%; **38d**: 46%), no entanto, recuperou-se ainda alguma quantidade de 2'-aminoacetofenona (**8a**) (11-18%). Mesmo alterando a quantidade de DCC adicionada de 1 + 0,5 equiv. após 3 dias para 1,5 + 0,5 equiv., a quantidade de 4-PPy de 0,1 + 0,1 equiv. após 3 dias para 0,2 + 0,1 equiv. após 3 dias e de ácido **17a-d** de 1 equiv. para 1,5 equiv. ou 1 equiv. + 0,5 equiv. após 3 dias os resultados não foram melhorados.



Esquema 15. Mecanismo proposto para a reação da 2'-aminoacetofenona **8a** com derivados do ácido cinâmico **17a-d**.

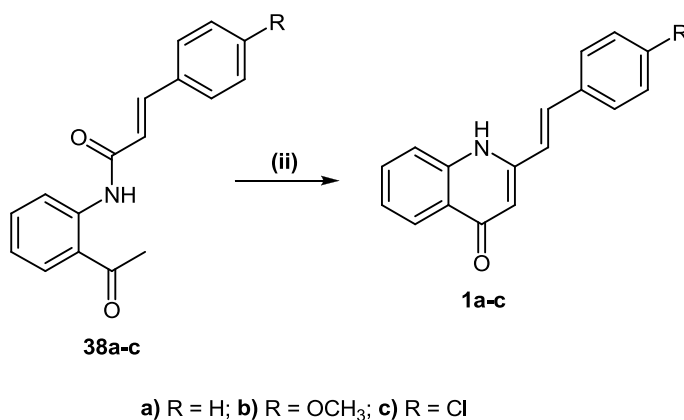


Esquema 16. Rearranjo da O-acilisoureira (III) na N-acilisoureira (IV).

As (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** foram sintetizadas a partir da ciclização das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-c** em meio alcalino (ciclização de Camp),¹⁵ em condições de aquecimento clássico e sob irradiação com micro-ondas.

Em condições de aquecimento clássico, a ciclização dos compostos **38a-d** foi induzida pela base *tert*-butóxido de potássio, em tetra-hidrofurano (THF) seco e as (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** foram obtidas em muito bons rendimentos (**1a**: 85%; **1b**: 82%; **1c**: 76%) (**Esquema 17**).²⁷ Este procedimento experimental não permitiu a síntese do composto **2d**, ocorrendo a degradação dos reagentes de partida no meio de reação. Nem alterando o tempo de reação (de 4 h para 2 h), a quantidade de base utilizada (1,2

equiv. para 1 equiv.) e/ou a temperatura (de 80°C para 50°C) foi possível sintetizar a (*E*)-2-(4-nitroestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**1d**).

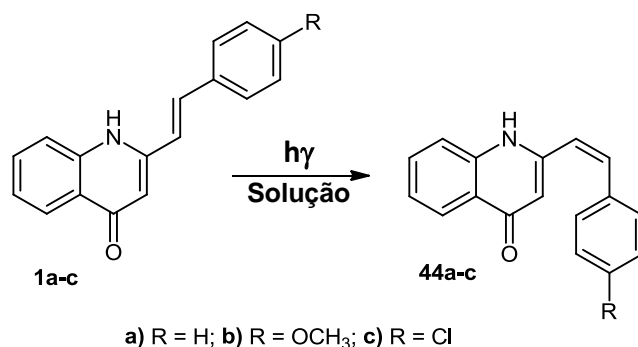


Reagentes e condições: ii: Condições de aquecimento clássico: t-BuOK, THF seco, 80°C, 4 h, N₂; Irradiação com MW: NaOH, t-BuOH, 120°C, 18 min. em vaso fechado.

Esquema 17. Síntese das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** através da ciclização das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-c**.

As reações de ciclização das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-d** foram então efetuadas sob irradiação com micro-ondas, em vaso fechado, usando como base o hidróxido de sódio em *tert*-butanol.²⁶ Tal como em condições de aquecimento clássico, os compostos **1a-c** foram facilmente obtidos em bons rendimentos (**1a**: 77%; **1b**: 78%; **1c**: 83%). Este método permitiu a redução do tempo de reação de 4 h para 18 min., tornando esta via de síntese mais eficiente. A ciclização do composto **38d** foi também testada sob irradiação com micro-ondas, verificando-se a formação do produto pretendido **1d** juntamente com bastantes produtos de degradação. No entanto, durante a purificação do produto **1d** verificou-se que este se degradava, tornando bastante difícil o seu isolamento como produto puro.

Durante o tempo de reação e o tempo de *work-up* foi necessário proteger a mistura reacional da luz para evitar a isomerização dos produtos **1a-c** nos seus correspondentes diastereoisómeros (*Z*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **44a-c** (**Esquema 18**).



Esquema 18. Isomerização das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** nas correspondentes (*Z*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **44a-c**.

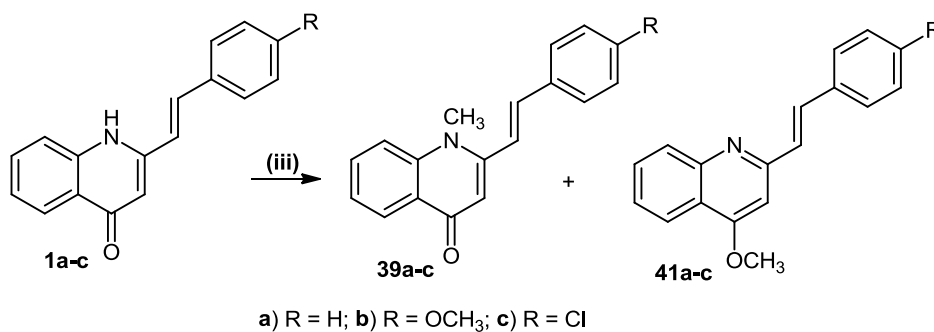
Esta isomerização verifica-se em todos os derivados das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** na presença de luz, quando estes compostos se encontram em solução.

Um dos objetivos da síntese das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** é o estudo da reatividade destes compostos como dienos em reações de Diels-Alder usando como dienófilos a *N*-metilmaleimida, mas para isso foi necessário efetuar a proteção do grupo NH da quinolona por forma a evitar a adição conjugada à *N*-metilmaleimida.¹³⁸

3.1.1. Proteção do grupo NH das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

O método escolhido para a *N*-alquilação das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c**, envolve a alquilação direta das mesmas. O grupo protetor utilizado foi o grupo metilo. Sabendo que as metilações não são regioseletivas, levando à formação de misturas dos isómeros *N*- e *O*-metilados, foi necessário testar várias condições reacionais por forma a maximizar a formação do derivado *N*-metilado.

Numa primeira abordagem, a (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**1a**) foi tratada com 20 equiv. de iodeto de metilo na presença de uma base suportada, o 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno suportado em poliestireno (PS-TBD), em THF seco a 40°C (**Entrada 1, Tabela 1**).¹³⁹ Nestas condições reacionais, o derivado *O*-metilado **41a** foi obtido como produto maioritário (52%), e a (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) desejada foi obtida num rendimento de 12% (**Esquema 19**). Seguidamente, alterou-se o agente metilante para sulfato de dimetilo (**Entrada 2, Tabela 1**), mantendo-se a base e aumentando a temperatura para 60°C. Estas condições levaram a uma diminuição dos rendimentos, obtendo-se 8% da (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolona (**41a**) e 6% do composto **39a**, recuperando-se uma grande quantidade de reagente de partida **1a** (47%).



Reagentes e condições: **iii:** Condições de aquecimento clássico: NaH, CH₃I, THF seco, temp. amb., 5 h; Irradiação com MW: NaH, CH₃I, THF seco, 30 min. a 25°C+1 h a 50°C para os derivados **a**, **b** e 110°C para o derivado **c**.

Esquema 19. Reação de metilação das (E)-2-estirilquinolin-4(1H)-onas **1a-c**.

Outra das condições testadas implicou o aumento da quantidade de CH₃I utilizado (de 20 equiv. para 50 equiv.), usando como base carbonato de potássio em acetona a 60°C. Estas condições conduziram mais uma vez ao composto **41a** como produto maioritário (54%) e a apenas 16% do composto desejado **39a** (**Entrada 3, Tabela 1**). Outras condições reacionais foram exploradas (**Entradas 4 e 5, Tabela 1**) [alterou-se a base para NaH ou o solvente para DMF], no entanto todas levaram a formação do derivado *N*-metilado **39a** como produto minoritário.

Tabela 1. Estudo da *N*-metilação da (E)-2-estirilquinolin-4(1H)-ona (**1a**).

Entrada	Condições de reação	Rendimentos (%)	
		39a	41a
1	2,5 equiv. PS-TBD, 20 equiv. CH ₃ I, THF, 40°C, 19 h	12	52
2^(a)	2,5 equiv. PS-TBD, 10 equiv. SO ₄ (CH ₃) ₂ , acetona, 60°C, 8 h	6	8
3	2,5 equiv. K ₂ CO ₃ , 50 equiv. CH ₃ I, acetona, 60°C, 19 h	16	54
4	2,5 equiv. K ₂ CO ₃ , 20 equiv. CH ₃ I, DMF, temp. amb., 6 h	3	35
5	1 equiv. NaH, 20 equiv. CH ₃ I (após 30 min. de reação), DMF, temp. amb., 8 h	8	40
6	1 equiv. NaH, 20 equiv. de CH ₃ I (após 30 min. de reação), THF, temp. amb., 5h30	55	16

^(a)47% de reagente de partida foi recuperado.

Apesar da síntese de quinolinas captar bastante a atenção de diversos investigadores devido às suas propriedades biológicas,¹⁴⁰ o objetivo desta parte do projeto é a síntese de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** e por isso foi necessário contornar este problema. As condições ótimas foram obtidas quando a (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**1a**) foi tratada com 1 equiv. de NaH em THF seco durante meia hora, à temperatura ambiente, seguido da adição de um excesso de iodeto de metilo (20 equiv.) e após 5 h de reação, origina o produto **39a** (55%) e também o regioisômero **41a** como produto secundário (16%) (**Entrada 6, Tabela 1**). Assim, as condições otimizadas para o derivado **a** foram aplicadas aos restantes derivados, levando à síntese das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**39b,c**) como produtos maioritários (47-53%) e às (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolinas (**41b,c**) como produtos secundários (17-18%) (**Esquema 19**) (**Tabela 2**). Pensa-se que a baixa solubilidade das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**1a-c**) pode ser a causa da reação de metilação do grupo amina ter sido incompleta, uma vez que se recuperou reagente de partida **1a-c** (8-12%). Para tentar obviar este problema, optou-se por efetuar as reações de metilação sob irradiação com MW uma vez que esta tecnologia é reconhecida pelo aumento dos rendimentos e uma diminuição do tempo de reação. A reação foi efetuada em vaso fechado e após algumas tentativas, verificou-se que o tratamento de **1a-c** com NaH em THF seco durante meia hora a 25°C, seguido da adição de um excesso de iodeto de metilo e mais uma hora a 50°C (exceto para o derivado **1c** em que foi necessário efetuar a reação a 110°C), levou à formação dos produtos desejados **39a-c** em rendimentos moderados (48-52%) e às (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolinas **41a-c** como produtos secundários (13-18%) (**Tabela 2**). A elevada temperatura para o caso do derivado **c** foi necessária devido a um problema de solubilidade, uma vez que, quando a reação foi efetuada a 50°C, o composto **39c** foi obtido em baixo rendimento (28%) e foi recuperada uma grande quantidade de reagente de partida **1c** (29%).

O uso de radiação micro-ondas resolveu, em parte, o problema da solubilidade, mas alguma degradação do reagente de partida não permitiu melhorar os rendimentos obtidos nas condições de aquecimento clássico (**Tabela 2**).

Por forma a contornar o problema da falta de regioseletividade na *N*-metilação dos compostos **1a-c** e os problemas de solubilidade, optou-se por mudar a abordagem e pensou-se em converter os substratos **38a-c** nos seus derivados *N*-metilados **46a-c**,¹⁴¹ efetuando a reação de ciclização *in situ* para obter as (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** pretendidas (**Esquema 20**). Uma variedade de condições foram exploradas

usando o composto **38a** como reagente de partida de forma a otimizar as condições para obter o produto desejado **39a** (Tabela 3).

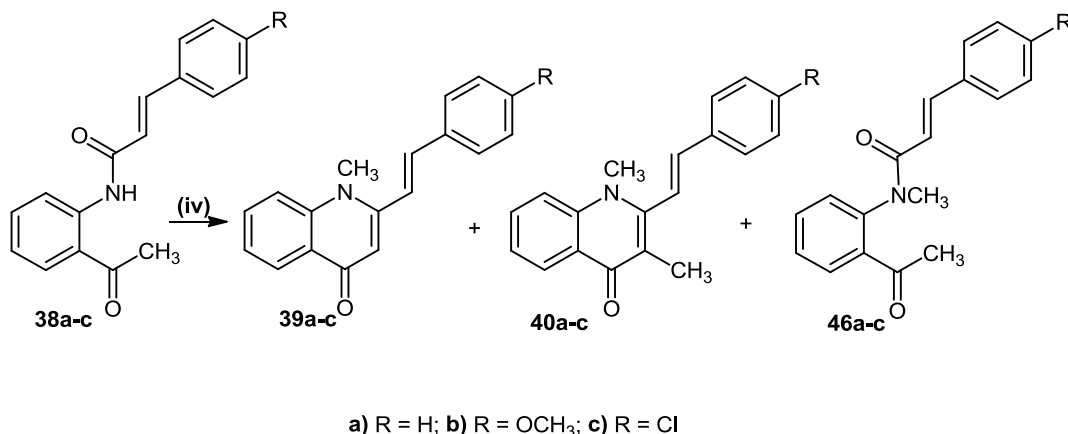
Tabela 2. Rendimentos da reação de metilação das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** em condições de aquecimento clássico e sob irradiação com micro-ondas.

Derivado	Rendimentos (%)			
	Condições de aquecimento clássico ^(a)		Irradiação com micro-ondas ^(b)	
	Composto 39	Composto 41	Composto 39	Composto 41
a	55	16	50	18
b	53	17	52	13
c	47	18	48	16

^(a)CH₃I, NaH, THF seco, temp. amb., 5 h ; ^(b)CH₃I, NaH, THF seco, 30 min. a 25°C + 1 h a 50°C para **1a,b** ou 110°C para **1c**, vaso fechado.

Iniciou-se o estudo com o tratamento do composto **38a** com 1,5 equiv. de hidreto de sódio em THF seco durante 30 min. à temperatura ambiente, adicionando-se após este período um excesso de iodeto de metilo obtendo-se o composto desejado **39a** como produto maioritário (37%), mas também a (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-ona (**40a**) (2%) e o reagente de partida metilado **46a** (29%) após 18 h de tempo de reação (Tabela 3, Esquema 20). Também foi recuperado 21% de reagente de partida **38a**. Considerando estes resultados, efetuaram-se algumas alterações ao procedimento, aumentando-se a quantidade de base para 2,5 equiv. e o tempo da reação de 18 para 24 h, o que levou a um aumento significativo do rendimento do composto **39a** (68%) (Tabela 3). Nestas circunstâncias, conseguiu-se converter quase quantitativamente o intermediário **46a** na desejada (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) (o rendimento obtido é quase a soma de **39a** e **46a** obtidos anteriormente).

Assim, as melhores condições encontradas consistem no tratamento do composto **38a** com 2,5 equiv. de NaH (1,5 equiv.+1,0 equiv. após 8 h de reação) e 24 h de tempo de reação, obtendo-se a desejada (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) em bons rendimentos e tendo sido também encontrados vestígios do composto **40a**. A aplicação do procedimento otimizado às restantes (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38b,c** permitiu a síntese de **39b,c** em bons rendimentos (66-86%), tendo sido também isolados os produtos secundários **40b,c** (2-4%) e recuperado reagente de partida (24%) para o caso do composto **38b** (Tabela 3).



Reagentes e condições: **iv:** Condições de aquecimento clássico: NaH, CH₃I, THF seco, temp. amb., 24 h; Irradiação com MW: NaH, CH₃I, THF seco, 30 min. a 25°C + 1 h a 50°C.

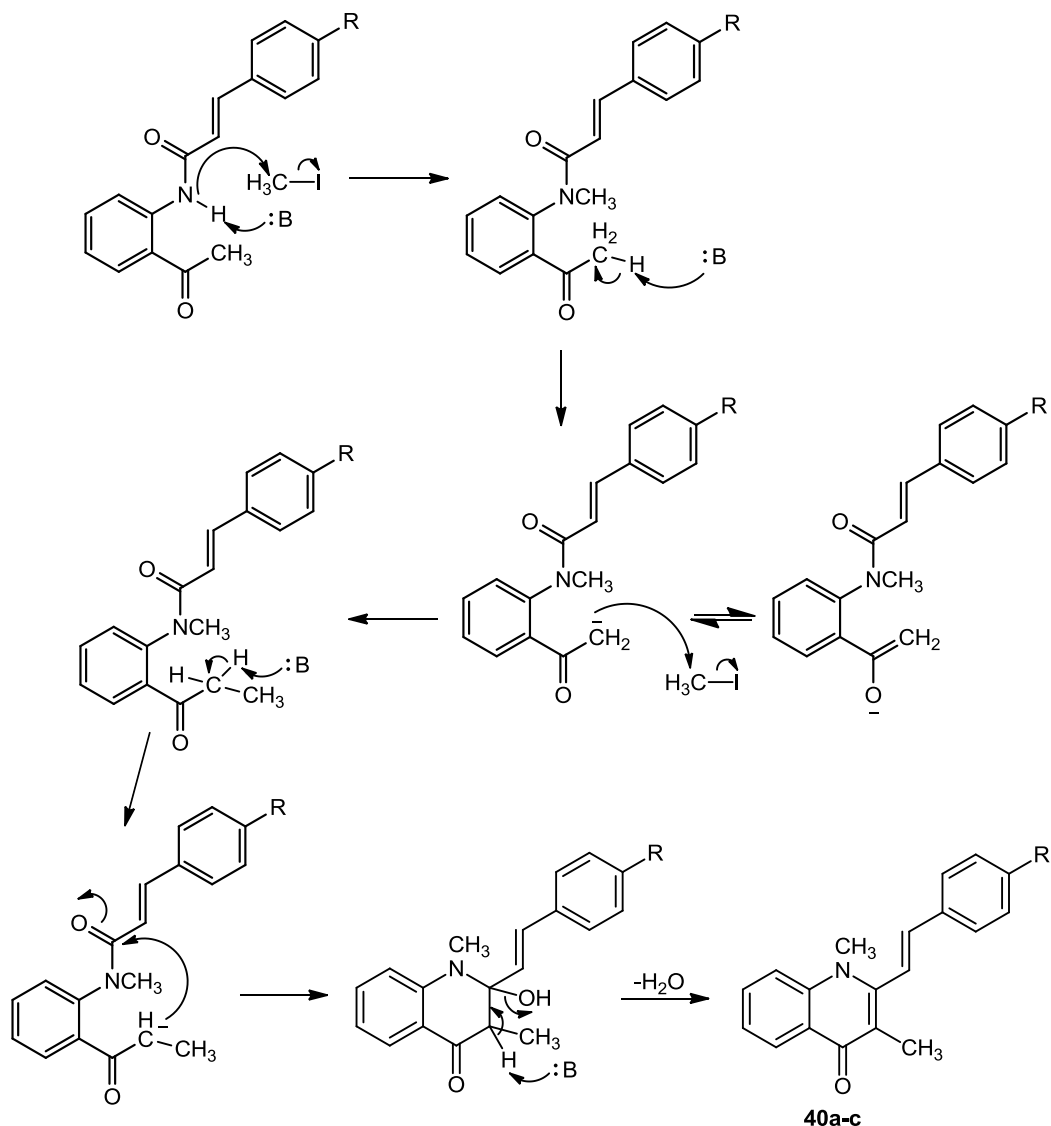
Esquema 20. *N*-Metilação das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-c** seguida de ciclização *in situ*.

Tabela 3. Rendimentos da reação de *N*-metilação das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas (**38a-c**) seguida de ciclização *in situ* em condições de aquecimento clássico.

Reagente de Partida	NaH (equiv.)	CH ₃ I (equiv.)	Rendimentos (%)		
			Composto 39	Composto 40	Composto 46
38a ; R = H	1,5	1,5	37 ^(a)	2	29
38a ; R = H	1,1 + 1,1 após 8 h	2	48	8	5
38a ; R = H	1,5 + 1,0 após 8 h	1,5	68	Vestígios	-
38b ; R = OCH ₃	1,5 + 1,0 após 16 h	1,5	66 ^(b)	2	-
38c ; R = Cl	1,5 + 1,0 após 16 h	1,5	86	4	-
38c ; R = Cl	1,5 + 1,0 após 19 h	1,5	67 ^(c)	4	2

^(a)21% de reagente de partida **38a** foi recuperado. ^(b)24% de reagente de partida **38b** foi recuperado. ^(c)8% de reagente de partida **38c** foi recuperado.

A formação das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c** pode ser explicada através de uma bisalquilação do grupo NH e carbono C-2 dos derivados **38a-c** seguida de ciclização, originando as (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c** (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo proposto para a formação das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c**.

Explorou-se de seguida a reação de *N*-metilação de **38a-c** seguida de ciclização *in situ* para obter os compostos **39a-c** sob irradiação com micro-ondas. Começou-se por tratar o composto **38a** com 1,5 equiv. de NaH, e 1,5 equiv. de CH₃I e o produto

pretendido **39a** foi obtido em rendimento baixo (42%) relativamente ao obtido em condições de aquecimento clássico. Isolou-se também uma pequena quantidade do produto secundário **40a** (4%) e uma certa quantidade de reagente de partida **38a** (30%). O melhor resultado foi obtido quando o composto **38a** foi tratado com 1,5 equiv. de NaH, 2 equiv. de CH₃I em THF seco durante 1,5 h (aquecimento de meia hora apenas com base a 25°C seguido de adição do agente metilante e mais 1 h de reação a 50°C) levando à síntese de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) como produto maioritário (67%), mas também a um aumento significativo do rendimento de **40a** (18%).

Seguidamente, aplicaram-se as melhores condições obtidas na síntese do produto **39a** aos outros derivados **39b** e **39c** e os resultados não foram satisfatórios; as (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39b,c** foram obtidas em baixos rendimentos (**39b**: 23% e **39c**: 21%) devido a formação de produtos de degradação no meio reacional. Recuperou-se também algum reagente de partida (**38b**: 8%) e vestígios dos compostos **40b,c**. Efetuaram-se algumas alterações ao procedimento, como por exemplo aumentar a quantidade de iodeto de metilo usada (2,5 equiv.) e/ou reduzir o tempo da reação para 40 min. (após 30 min. a agitar com NaH) ou adicionar a base e o iodeto de metilo ao mesmo tempo. Nenhuma destas condições reacionais conduziu à obtenção de melhores resultados.

A metodologia anteriormente descrita para efetuar a metilação dos compostos **38a-c** em condições de aquecimento clássico foi eficiente para a síntese dos compostos **39a-c**, mas não para a síntese do composto **39d**, recuperando-se apenas reagente de partida **38d**. Foi então necessário encontrar uma via alternativa tratando o composto **38d** com sulfato de dimetilo (3 equiv.) em dimetilformamida seca na presença de *t*-BuOK (3 equiv.) à temperatura ambiente, obtendo-se o composto **46d** em rendimentos moderados (47%). Dado que não ocorreu a ciclização *in situ* deste composto, tratou-se **46d** com *t*-BuOK, ou seja, usando o procedimento descrito para ciclizar as (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-*aril*acrilamidas **38a-c** em condições de aquecimento clássico e a (*E*)-1-metil-2-(4-nitroestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**39d**) foi obtida num rendimento de 37%.

É necessário referir que durante a síntese das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d** e no *work-up* das reações foi necessário proteger estes compostos da luz, afim de evitar a isomerização que leva à formação dos derivados (*Z*).

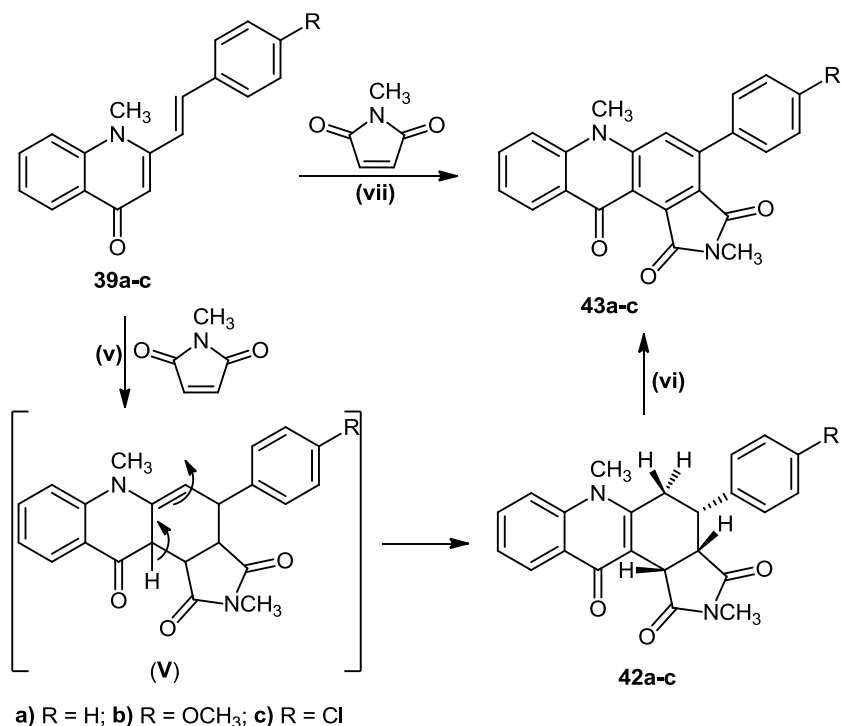
3.2. Reatividade de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas como dienos em reações de Diels-Alder: Síntese de acridin-9(10*H*)-onas

Outro dos objetivos deste projeto consiste no estudo da reatividade das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** como dienos em reações de Diels-Alder e a consequente síntese de acridin-9(10*H*)-onas. Assim, após definida a rota sintética das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c**, iniciou-se o estudo das reações de cicloadição com um dienófilo reativo, a *N*-metilmaleimida. Deve referir-se que existem muito poucas referências de reatividade de quinolonas em reações de Diels-Alder.^{95,142}

Iniciou-se o estudo tratando as quinolonas **39a-c** com 6 equiv. de *N*-metilmaleimida, em refluxo de tolueno seco. Ao fim de 72 h, terminou-se a reação e após purificação da mistura reacional, verificou-se que ocorreu a formação dos cicloadutos **42a-c** em rendimentos moderados (34-52%), recuperando-se algum reagente de partida (13-15%) (**Esquema 22**). Observaram-se também vestígios dos adutos oxidados **43a-c** (**Tabela 4**). Considerou-se que a quantidade de *N*-metilmaleimida adicionada poderia não ser suficiente uma vez que à temperatura de refluxo do tolueno (110°C) e à pressão atmosférica a *N*-metilmaleimida sublima facilmente. Assim, aumentou-se a quantidade de dienófilo para 9 equiv. (6 equiv.+3 equiv.), mas os resultados obtidos foram semelhantes aos anteriores. O controlo da evolução da reação por TLC, demonstrou que houve sempre *N*-metilmaleimida no meio reacional. Outras condições reacionais como alterar o volume do solvente (de 3 mL para 1,5 mL) e aumentar o tempo de reação (de 72 h para 4 dias) não originaram melhores resultados. Conclui-se que os baixos rendimentos obtidos são condicionados pela baixa reatividade das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c**, neste tipo de condições experimentais.

Perante isto, optou-se por condições mais enérgicas aumentando a temperatura da reação afim de forçar a formação do aduto. Assim, a reação de Diels-Alder foi efetuada em refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno seco durante 24 h, adicionando-se 6 equiv. de *N*-metilmaleimida no início da reação e mais 3 equiv. após 8 h de reação. Nestas condições uma elevada degradação no meio reacional levou a que os compostos **42a-c** fossem obtidos em rendimentos muito baixos (13-25%). Foram ainda isoladas pequenas quantidades dos produtos **43a-c** (2-5%) (**Tabela 4**). Tentando reduzir a elevada degradação no meio reacional, efetuaram-se as reações de Diels-Alder em 1,2,4-triclorobenzeno seco a 180°C, até completo consumo do reagente de partida **39a-c** (tempo de reação de 42-48 h). Nestas condições observou-se a oxidação *in situ* dos compostos **42a-c** e os adutos oxidados **43a-c** foram obtidos em rendimentos moderados

(45-56%). Estas condições experimentais revelaram ser bastante favoráveis na medida em que levaram a rendimentos melhores e à obtenção direta das acridin-9(10*H*)-onas **43a-c** (Tabela 4). Estudou-se também a síntese das acridin-9(10*H*)-onas **43a-c** a partir dos adutos **42a-c**. Os compostos **42a-c** foram tratados com cloranil em 1,4-dioxano seco a 80°C e após 3 h de reação obtiveram-se as acridonas **43a-c** em muito bons rendimentos (87-90%) (Esquema 22).



Reagentes e condições: v: Reação de Diels-Alder sob condições de aquecimento clássico e irradiação com MW (Tabelas 4 e 5); vi: cloranil, 1,4-dioxano seco, 80°C, 3 h, N₂; vii: 1,2,4-triclorobenzeno seco, 180°C, N₂.

Esquema 22. Reação de Diels-Alder de (*E*)-1-metil-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** com a *N*-metilmaleimida em condições de aquecimento clássico e irradiação com micro-ondas.

Através do espectro de ressonância magnética nuclear foi possível verificar que os adutos obtidos **42a-c** não são os compostos esperados (V) da reação de Diels-Alder dos derivados **39a-c** com a *N*-metilmaleimida. Os adutos isolados **42a-c** resultam do deslocamento 1,3 do próton provavelmente facilitada pela estabilidade do núcleo da quinolin-4(1*H*)-ona (Esquema 22).

Apesar de ter sido possível conseguir um aumento dos rendimentos dos produtos pretendidos à medida que o estudo foi evoluindo em condições de aquecimento clássico, a reação de Diels-Alder das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** com a *N*-metilmaleimida não levou a resultados muito favoráveis, conduzindo a longos tempos de reação e a rendimentos moderados. A abordagem optada para otimização da reação de cicloadição foi o uso de radiação micro-ondas como fonte de aquecimento. O aquecimento rápido que proporciona a radiação micro-ondas pode ser a solução para este tipo de reações, uma vez que na literatura existem referências de algumas reações de cicloadição que foram efetuadas sob irradiação com micro-ondas e que levaram a bons resultados.¹⁴³ Assim, fez-se incidir a radiação micro-ondas numa mistura de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona devidamente substituída (**39a-c**) com a *N*-metilmaleimida em tolueno a 110°C durante 1 h, em vaso fechado. Nestas condições usou-se menos quantidade de dienófilo, uma vez que em vaso fechado o problema da sublimação da *N*-metilmaleimida se tornou menos relevante. Estas condições levaram à formação dos produtos **42a-c** em rendimentos muito baixos, recuperando-se grande parte do reagente de partida **39a-c**. O aumento do tempo de reação não levou a melhores resultados pelo que se alterou o tipo de solvente para 1,2,4-triclorobenzeno seco e a reação foi efetuada a 150°C durante 1 h. Nestas condições obtiveram-se os compostos **42a-c** em rendimentos baixos (13-34%) e isolaram-se vestígios das acridonas **43a-c** (Tabela 4). Neste caso, o aumento do tempo de reação ou a quantidade de *N*-metilmaleimida não levaram a melhores resultados.

Tendo em conta os rendimentos menos favoráveis e tirando partido da vantagem das reações sob irradiação com micro-ondas poderem dispensar os solventes, decidiu-se efetuar as reações de cicloadição sem solvente usando uma potência de 800 W. Neste caso, efetuou-se a reação em vaso aberto e consequentemente aumentou-se a quantidade de dienófilo utilizada (de 3 equiv. para 9 equiv.). Após 90 min. de irradiação, o composto **42a** foi obtido num rendimento de 50%. Os derivados **42b,c** não foram isolados verificando-se apenas produtos de degradação no meio reacional.

Tendo em conta que reações de Diels-Alder efetuadas em água originam bons rendimentos, utilizou-se este solvente na reação de cicloadição em condições de refluxo. As ligações de hidrogénio que poderiam ser efetuadas entre as moléculas de água e os heteroátomos do dienófilo poderiam contribuir para a aceleração da reação, no entanto, em condições de refluxo o dieno **39a** não se dissolveu em água, recuperando-se apenas o reagente de partida.

Tabela 4. Reação de Diels-Alder das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** com a *N*-metilmaleimida sob condições de aquecimento clássico e irradiação com micro-ondas.

	Condições de aquecimento clássico			Irradiação com micro-ondas
	Tol, 120°C, 72 h ^(a)	TCB, 250°C, 24 h	TCB, 180°C ^(b)	TCB, 150°C, 1 h ^(c)
42a	52	25	----	34
43a	Vestígios	2	50	Vestígios
42b	41	20	----	15
43b	Vestígios	3	56	Vestígios
42c	34	13	----	13
43c	Vestígios	5	45	Vestígios

^(a)Recuperação de reagente de partida: 13% de **39a**, 15% de **39b** e 13% de **39c**. ^(b)O tempo de reação para o composto **43a** foi 48 h, **43b** 45 h e **43c** 42 h. ^(c)Reações efetuadas em vaso fechado. Tol = tolueno; TCB = 1,2,4-triclorobenzeno.

Ainda com o intuito de otimizar os resultados e tendo em conta que o dienófilo em estudo pode ser ativado com ácidos de Lewis, decidiu-se efetuar a reação de cicloadição utilizando este tipo de catalisadores.

3.2.1. Reação de Diels-Alder na presença de ácidos de Lewis como catalisadores

A aplicação de ácidos de Lewis como catalisadores de reações de Diels-Alder tem atraído a atenção dos investigadores devido à aceleração da velocidade da reação e a uma elevada regio- e estereosseletividade em comparação com um processo não catalisado. Neste caso, os ácidos de Lewis testados foram o cloreto de alumínio (AlCl₃) e o triflato de escândio [Sc(OTf)₃]. Iniciou-se o estudo com a reação de Diels-Alder da (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) com a *N*-metilmaleimida (3 equiv. + 3 equiv. após 3 h) na presença de 20% molar de Sc(OTf)₃ à temperatura ambiente. Após 6 h de reação não se verificou a presença de produto pretendido, pelo que se optou por aquecer a mistura reacional a 50°C. Estas condições não levaram a melhores resultados. Assim, a mistura de **39a** com a *N*-metilmaleimida (3 equiv.) foi aquecida em refluxo de tolueno

seco. A reação decorreu de uma forma lenta e após 7 h efetuou-se nova de adição de 20% molar de catalisador e 3 equiv. de dienófilo. O aduto **42a** foi obtido em baixo rendimento (18%), tendo-se recuperado algum reagente de partida **3a** (28%) e foram encontrados vestígios do composto **43a** (**Entrada 1, Tabela 5**). Perante estes resultados, decidiu-se alterar o solvente para 1,2,4-triclorobenzeno seco em refluxo e o uso de Sc(OTf)₃ ou AlCl₃ (em quantidade estequiométrica) durante 24 h, levou à síntese do produto **43a**, em baixos rendimentos (23% e 36% respetivamente) (**Entradas 2 e 3, Tabela 5**). Na presença do AlCl₃ não se observou reagente de partida no meio reacional, apenas muitos produtos de degradação e quando se usou Sc(OTf)₃ recuperou-se 38% de reagente de partida **39a** e obteve-se o isómero (*Z*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (9%). As melhores condições reacionais para o obter o composto **43a** (42%) foram alcançadas quando a reação foi efetuada com 20% molar de Sc(OTf)₃, em 1,2,4-triclorobenzeno seco a 180°C durante 24 h, tendo sido também isolados vestígios do composto **42a** e recuperado 7% de reagente de partida **39a** (**Entrada 5, Tabela 5**).

Após estes resultados, o estudo da reação de Diels-Alder na presença de ácidos de Lewis como catalisadores foi extendido às restandes (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39b,c** (**Tabela 5**). No caso de **39b**, quando a reação foi efetuada com 20% molar de Sc(OTf)₃ ou 1 equiv. de AlCl₃ em 1,2,4-triclorobenzeno seco a refluxo, o composto **43b** foi obtido em rendimentos baixos a moderados (20% e 41%, respetivamente) (**Entradas 6 e 7, Tabela 5**). Os melhores resultados foram obtidos quando a reação foi efetuada usando o Sc(OTf)₃ como catalisador, em 1,2,4-triclorobenzeno seco a 180°C durante 27 h, obtendo-se o composto **43b** em rendimentos moderados (51%) (**Entrada 8, Tabela 5**). O aduto **43c** foi obtido em rendimentos moderados (50%), quando **39c** é tratado com 20% molar de Sc(OTf)₃ em 1,2,4-triclorobenzeno seco a refluxo durante 24 h (**Entrada 9, Tabela 5**). Para o derivado **39c**, a reação de cicloadição na presença de 20% molar de Sc(OTf)₃ em TCB a 180°C levou à formação de **43c** em 36% de rendimento e à recuperação de 16% de reagente de partida (**Entrada 10, Tabela 5**).

Tabela 5. Efeito de ácidos de Lewis nas reações de Diels-Alder de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** com a *N*-metilmaleimida.

Entrada	Condições ^(a)		Rendimentos (%)	
	Catalisador	Tempo (h) / Temp.(°C)	42	43
1 ^(b) , R=H	20% mol Sc(OTf) ₃ + 20% mol após 7h de reação	72 h/120°C	18	Vestígios
2 , R=H	1 equiv. AlCl ₃	24 h/Refluxo	----	23
3 ^(c) , R=H	20% mol Sc(OTf) ₃	24 h/Refluxo	----	36
4 ^(d) , R=H	1 equiv. AlCl ₃	24 h/180°C	----	Vestígios
5 ^(e) , R=H	20% mol Sc(OTf) ₃	24 h/180°C	Vestígios	42
6 ^(f) , R=OCH ₃	20% mol Sc(OTf) ₃	24 h/Refluxo	----	20
7 , R=OCH ₃	1 equiv. AlCl ₃	24 h/Refluxo	----	41
8 , R=OCH ₃	20% mol Sc(OTf) ₃	27 h/180°C	Vestígios	51
9 , R=Cl	20% mol Sc(OTf) ₃	24 h/Refluxo	----	50
10 ^(g) , R=Cl	20% mol Sc(OTf) ₃	27 h/180°C	Vestígios	36

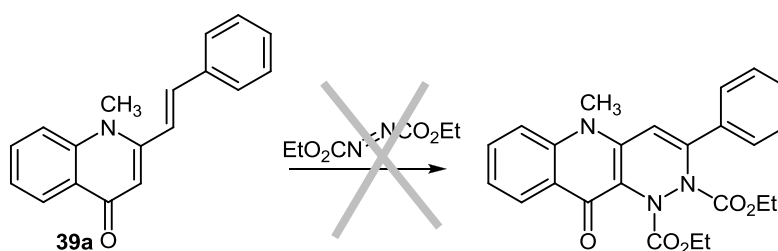
^(a)Reações efetuadas em 1,2,4-triclorobenzeno seco, exceto a entrada 1 em que foi usado tolueno seco como solvente, 3 equiv. + 3 equiv. de dienófilo após 7 h de reação. ^(b)28% de reagente de partida recuperado. ^(c)9% de (*Z*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona e 38% de reagente de partida foi recuperado. ^(d)82% de reagente de partida foi recuperado. ^(e)7% de reagente de partida foi recuperado. ^(f)28% de reagente de partida foi recuperado. ^(g)16% de reagente de partida foi recuperado.

A utilização de ácidos de Lewis como catalisadores na reação de cicloadição levaram à síntese direta de **43a-c** e este tipo de condições levou à formação de **43c** em melhores rendimentos (50%) do que em quaisquer outras condições testadas. Os resultados do estudo da reação das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** com a *N*-metilmaleimida levaram à formação dos cicloadutos **42a-c** e **43a-c** em rendimentos moderados. Uma vez que o dienófilo, à partida, é bastante reativo, o problema poderá ser devido à falta de reatividade do dieno. Assim sendo, o teste de reatividade das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** com outros dienófilos poderá levar a conclusões mais fundamentadas.

3.2.2. Reação de Diels-Alder das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas com outros dienófilos (DEAD e DMAD)

Com o intuito de continuar a estudar a reatividade das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** como dienos em reações de Diels-Alder utilizaram-se outros dienófilos além da *N*-metilmaleimida.

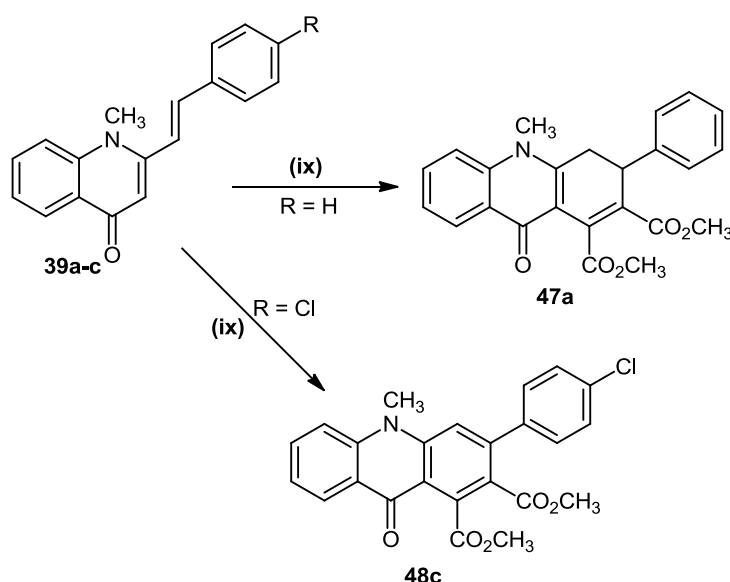
Começou-se por efetuar a reação de Diels-Alder do composto **39a** usando o azadienófilo diazodicarboxilato de dietilo (DEAD) (3 equiv.) em tolueno seco à temperatura de 60°C. Como não ocorreu nenhuma evolução no meio reacional após 6 h, alterou-se a temperatura para a do refluxo do tolueno (**Esquema 23**). Após 48 h e mesmo após segunda adição de mais 3 equiv. de dienófilo às 24 h de reação não se obteve produto, sendo apenas possível visualizar grande degradação no meio reacional e a recuperação de reagente de partida **39a** (54%). A alteração do tipo de solvente para 1,2,4-triclorobenzeno seco a fim de aumentar muito a temperatura, não levou à formação do aduto, observando-se novamente bastante degradação no meio reacional e a presença de reagente de partida **39a** (17%). Afim de verificar qual seria o impacto da radiação micro-ondas na reação de Diels-Alder, o composto **39a** foi tratado com 6 equiv. de diazodicarboxilato de dietilo em tolueno seco a 100°C sob irradiação micro-ondas durante 1,5 h em vaso fechado. Também nestas condições, não foi possível obter o aduto pretendido. O consequente aumento de temperatura apenas resultou no aumento dos produtos de degradação.



Esquema 23. Reação de Diels-Alder da (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) com o diazodicarboxilato de dietilo (DEAD).

Tendo em conta a falta de reatividade e degradação do reagente de partida na presença do dienófilo DEAD, decidiu-se continuar o estudo e usar o acetilenodicarboxilato de dimetilo (DMAD) (**Esquema 24**) como dienófilo. Começou-se por tratar o composto **39a** com 3 equiv. e mais 6 equiv. após 8 h de DMAD em 1,2,4-triclorobenzeno seco a refluxo durante 24 h. O composto pretendido **47a** foi obtido em rendimento muito baixo (10%) e verificou-se alguma degradação no meio reacional e

recuperando-se algum reagente de partida **39a** (23%) (**Esquema 24**). Mesmo alterando o tipo de solvente para tolueno seco e efectuando a reação à sua temperatura de refluxo com 3 equiv. e mais 6 equiv. de DMAD durante 44 h, obteve-se o produto **47a** em rendimento muito baixo (4%) e foi recuperado 62% de reagente de partida **39a**. Afim de verificar se o problema seria a nível da reatividade do derivado **39a**, fomos testar a reação usando os restantes derivados **39b,c** e usando como solvente o 1,2,4-triclorobenzeno seco a refluxo e 3 equiv. + 3 equiv após 6 h de dienófilo, durante 24 h. O produto relativo ao derivado **b** nunca foi isolado e para o caso do derivado **c** foi obtido o produto **48c** em rendimento baixo (7%) (**Esquema 24**). Para ambos os casos foi recuperado reagente de partida (**39b**: 36% e **39c**: 38%) e verificou-se alguma degradação no meio reacional. Em todas as reações foi necessário purificar mais do que uma vez o produto obtido (**47a**, **48c**) por cromatografia preparativa em camada fina (TLC preparativa), não sendo possível perceber se este se degrada durante a purificação.



Reagentes e condições: ix: Condições de aquecimento clássico: DMAD, 1,2,4-triclorobenzeno seco, refluxo, 24 h; Sob irradiação com MW (apenas para o aduto **47a**): DMAD, 1,2,4-triclorobenzeno seco, 150°C, 1,5 h ou 800 W, 50 min.

Esquema 24. Reação de Diels-Alder das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **39a-c** com o acetilenodicarboxilato de dimetilo (DMAD).

Assim e perante estes resultados, testou-se a reação de cicloadição da (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) com o DMAD sob irradiação com micro-ondas. Ao tratarmos o composto **39a** com o dienófilo (6 equiv.+ 6 equiv. após 1 h) em 1,2,4-

triclorobenzeno seco a 150°C, em vaso fechado, durante 1,5 h obteve-se o produto pretendido **47a** em rendimento baixo (9%) e recuperou-se 56% de reagente de partida **39a**. Decidiu-se efetuar a reação com o dienófilo (6 equiv.) sem solvente, em vaso aberto, a uma potência de 800 W, durante 50 min. Nestas condições o produto **47a** foi conseguido em rendimento baixo (13%), no entanto, foi o melhor rendimento obtido de todas as condições reacionais testadas. Assim, efetuou-se a reação de Diels-Alder para os restantes derivados (**39b,c**) usando a condição reacional anteriormente descrita, mas para ambos os casos não foi possível isolar o produto pretendido recuperando-se algum reagente de partida (21% para **39b** e 27% para **39c**).

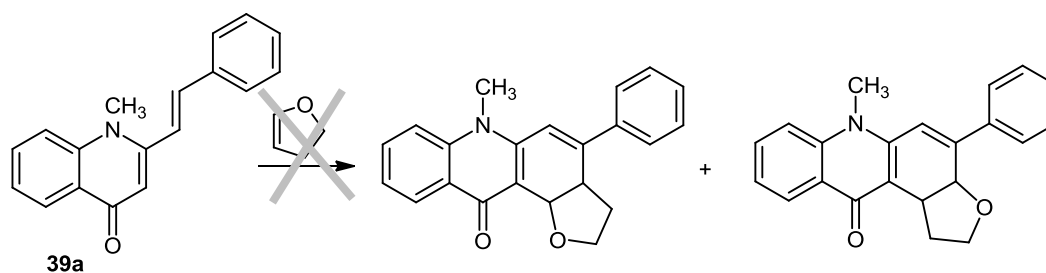
Em suma, foi possível observar que para o caso do derivado **39a** se obteve o aduto não oxidado **47a** enquanto que para o derivado **39c**, nas mesmas condições reacionais aplicadas ao substrato **39a**, apenas se obteve o aduto oxidado **48c**. Nas condições testadas, o aduto do derivado **b** nunca foi obtido.

A alteração do dienófilo não levou a bons resultados, obtendo-se apenas os adutos **47a** e **48c**, resultantes da reação com o DMAD, em rendimentos muito baixos e após difíceis purificações. Verificou-se também instabilidade destes compostos (**47a,48c**) em solução. Estes resultados levam-nos a não rejeitar por completo a conclusão relativamente à falta de reatividade do dieno. A falta de reatividade das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas como dienos pode ser atribuída ao grupo carbonilo presente nestes compostos, que o torna deficiente em eletrões. Tendo em conta esta possível conclusão em termos de reatividade, decidiu-se testar a reatividade destes dienos com um dienófilo rico em eletrões.

3.2.3. Reação de Diels-Alder da (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona com o 2,3-di-hidrofurano

Começou-se por efetuar a reação de Diels-Alder da (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) com 2 equiv. de 2,3-di-hidrofurano a 80°C em tolueno seco (**Esquema 25**). Após 5 h de reação, o TLC apresentava apenas reagente de partida **39a**, pelo que se optou por adicionar mais 2 equiv. de dienófilo e aumentar a temperatura da reação para a temperatura de refluxo do tolueno. Após 28 h decidiu-se terminar a reação, pois esta apresentava ainda muito reagente de partida e alguma degradação no meio reacional, recuperando-se 53% do composto **39a**. Decidiu-se efetuar a reação de cicloadição em 1,2,4-triclorobenzeno seco a 180°C, afim de se tentar forçar a formação de algum produto. Após 24 h e segunda adição de 2 equiv. de 2,3-di-hidrofurano às 7 h de reação

verificou-se alguma degradação no meio reacional e a presença de bastante reagente de partida **39a**. Perante estes resultados decidiu-se efetuar a reação do dieno com 3 equiv. de dienófilo à temperatura de refluxo do 1,2,4-triclorobenzeno, após 28 h e a adição suplementar de mais de 3 equiv. de 2,3-di-hidrofurano e após mais 7 h de reação apenas resultou no aparecimento de produtos de degradação no meio reacional, não sendo possível isolar nenhum produto.

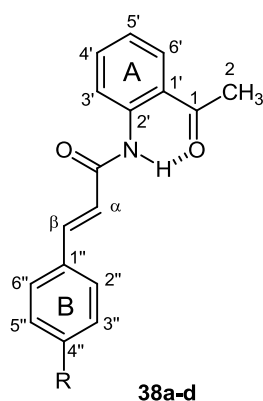


Esquema 25. Reação de Diels-Alder da (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) com o 2,3-di-hidrofurano.

4. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

4.1. Caracterização estrutural das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas

A atribuição das ressonâncias de próton e carbono-13 das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-c** foi realizada com base em experiências de RMN mono e bidimensional (^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC).



a) R= H; b) R= OCH₃; c) R= Cl; d) R=NO₂

Figura 20. Estrutura, sistema de numeração e arranjo espacial das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-c**.

Nos espectros de RMN de ^1H das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-c** (**Figura 20**) [como exemplo elucidativo apresenta-se o da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (**38c**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 21**)] destacam-se os sinais característicos: i) um singuleto, correspondente à ressonância dos prótons do grupo acetilo, a δ 2,68-2,72 ppm e para o caso do composto **38b** também surge um singuleto a δ 3,83 ppm correspondente à ressonância dos 3 prótons do grupo substituinte metoxilo (4''-OCH₃) e ii) um sinal em forma de singuleto largo a elevados valores de frequência (δ 11,98-12,20 ppm), correspondente à ressonância do próton N-*H*. Nestes espectros, destacam-se ainda os sinais correspondentes aos prótons vinílicos H- α e H- β , que surgem como dupletos a δ 6,49-6,75 e δ 7,67-7,78 ppm, respetivamente, e cuja constante de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ 15,6-15,9 Hz, confirma a configuração *trans*. O próton H- β surge mais desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo. O elevado desvio químico do próton da amida permite constatar que este próton estabelece uma ligação de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo C-1 (**Figura 20**).

Os restantes prótons surgem na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos e correspondem aos prótons do anel A e do anel B. Analisando primeiro os prótons do anel A, temos:

- ♦ o próton H-3' a δ 8,90-8,91 ppm e o próton H-6' a δ 7,82-7,96 ppm, surgem ambos como duplos dupletos. Estes prótons encontram-se mais desprotegidos do que H-4' e H-5'. O próton H-3' é desprotegido devido ao efeito desprotetor anisotrópico do grupo carbonilo da amida (C=O), enquanto que o próton H-6' surge desprotegido devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotetores do grupo carbonilo (C-1) (**Figura 20**).

- ♦ os prótons H-4' e H-5' surgem na forma de duplos dupletos de dupletos a δ 7,51-7,63 ppm e 7,11-7,19 ppm. O próton H-4' aparece mais desprotegido relativamente a H-5' devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo (C-1) e H-5' é mais protegido devido ao par de eletrões não compartilhados do átomo nitrogenado. Em alguns casos, o próton H-4' surge como multipeto (compostos **38a** e **38b**).

Quanto aos prótons do anel B, estes apresentam ressonâncias bem definidas e características uma vez que este anel se encontra sempre substituído na posição C-4'', à exceção do composto **38a**. Assim, sempre que existe substituição no anel, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-2'',6'' e H-3'',5'' surgem como dois dupletos de grande intensidade (exceção para **38b** em que H-2'',6'' aparecem como multipeto) a δ 7,51-7,74 ppm e 6,91-8,27 ppm, respetivamente. As constantes de acoplamento assumem valores de $^3J_{HH}$ 8,5-8,9 ppm, devido ao acoplamento vicinal em *orto*. No composto **38a** os prótons H-2'',6'' surgem mais desprotegidos do que os restantes prótons do anel B devido ao efeito anisotrópico da ligação dupla. A introdução de substituintes na posição *para* do anel aromático B afeta essencialmente o desvio químico dos prótons do anel B e do próton vinílico H- α (**Tabela 6**). Comparativamente com a (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-fenilacrilamida (**38a**), a substituição de um próton pelo:

- ♦ grupo 4''-metoxilo origina um efeito mesomérico protetor nos prótons *orto* H-3'',5'' ($\Delta\delta$ -0,46 a -0,51 ppm) e H- α ($\Delta\delta$ -0,13 ppm).

- ♦ grupo 4''-nitro origina um efeito mesomérico desprotetor nos prótons *orto* H-3'',5'' ($\Delta\delta$ +0,85 a +0,90 ppm) e no próton H- α ($\Delta\delta$ +0,13 ppm).

A substituição do próton H-4'' pelo átomo de cloro (composto **38c**) não introduz grandes alterações a nível dos desvios químicos dos prótons circundantes.

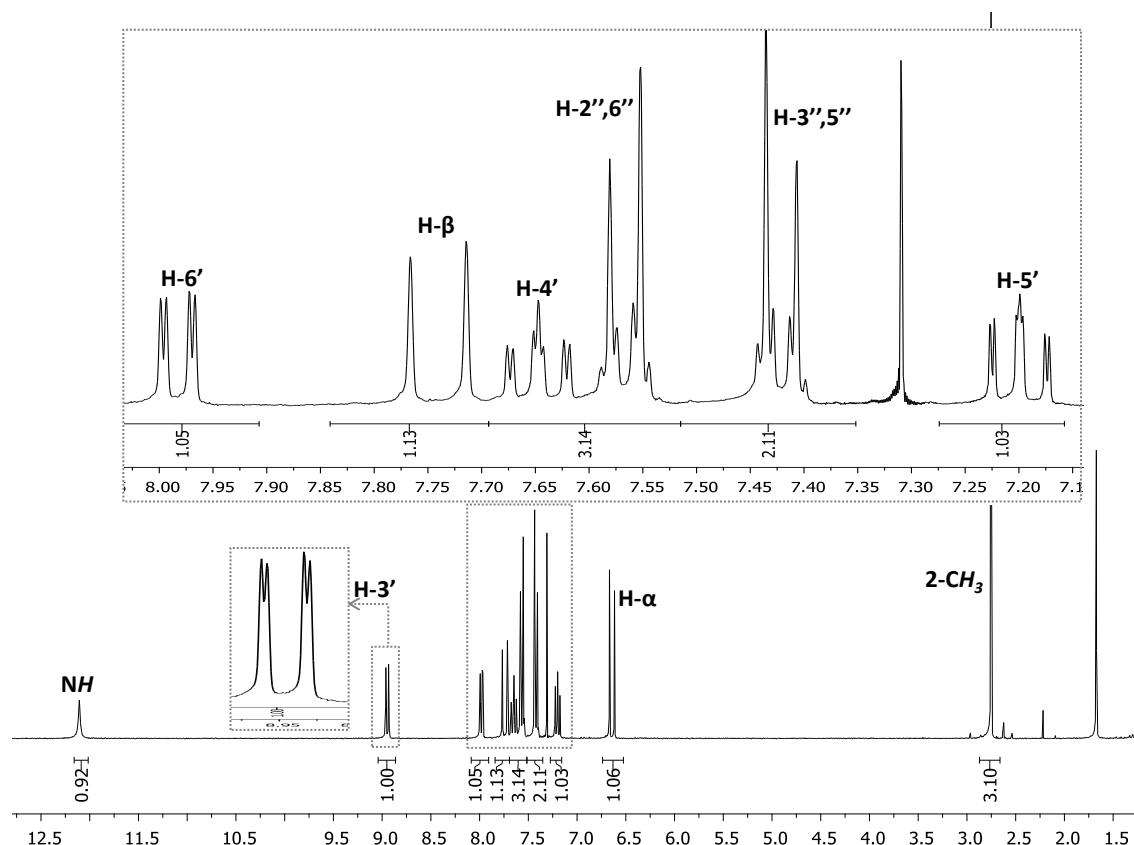


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (**38c**).

Os sinais mais característicos dos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-*aril*acrilamidas **38a-c** [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (**38c**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 22**)] são a presença, a elevados valores de frequência dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos carbonílicos da amida (δ 163,7-165,2 ppm) e da cetona (δ 202,9-203,3 ppm). A baixos valores de frequência (δ 28,6-28,7 ppm) surge um sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo (C-2).

Com o auxílio dos espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo elucidativo apresenta-se o da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (**38c**) e as respectivas conectividades (**Figura 23**)] foi possível assinalar inequivocamente os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos ligados a hidrogénios. Assim, no anel A foi possível assinalar os sinais correspondentes às ressonâncias dos seguintes carbonos:

- ♦ C-3' e C-5' a δ 120,8-121,0 e 122,2-122,9 ppm, respetivamente.

♦ C-4' e C-6' a δ 135,1-135,4 e 131,7-131,8 ppm, respetivamente, que se encontram mais desprotegidos do que os anteriores C-5' e C-3' devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo da posição C-1.

Relativamente ao anel B foi possível assinalar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos:

♦ C-2'',6'' e C-3'',5'' a δ 128,0-129,6 e 114,2-129,2 ppm e o carbono C-4'' a δ 130,0-161,1 ppm.

A identificação dos restantes sinais do espectro de RMN de ^{13}C foi efetuada recorrendo à análise dos espectros de HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo elucidativo apresenta-se o da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (**38c**) e as respetivas conectividades (**Figuras 24 e 25**)].

Relativamente ao anel aromático B das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-*aril*acrilamidas **38a-c**, a substituição de um protão por um outro substituinte na posição *para* afeta o desvio químico do carbono *ipso* (C-4''), dos carbonos em posição *orto* e *meta* (C-2'',6'' e C-3'',5'') e também do carbono vinílico (C- α) comparativamente com a (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-fenilacrilamida (**38a**) (**Tabela 7**). Assim:

♦ o grupo 4''-metoxilo tem um efeito mesomérico protetor nos carbonos *orto* C-3'',5'' ($\Delta\delta$ -14, 6 ppm), no carbono C-1'' ($\Delta\delta$ -7,3 ppm) e, embora com menor intensidade, no carbono C- α ($\Delta\delta$ -2,5 ppm). O carbono *ipso* C-4'' surge muito mais desprotegido ($\Delta\delta$ +30,1 ppm) pelo facto de estar ligado diretamente a um átomo electronegativo.

♦ o átomo de cloro (4''-Cl) tem essencialmente um efeito desprotetor no carbono C-4'' ($\Delta\delta$ +5,8 ppm).

♦ o grupo 4''-nitro tem um efeito desprotetor no carbono C-4'' ($\Delta\delta$ +18,3 ppm) que passa a estar ligado a um átomo de nitrogénio, no carbono C-1'' ($\Delta\delta$ +13,8 ppm) e no carbono C- α ($\Delta\delta$ +4,3 ppm). Ao contrário do esperado, este grupo tem um efeito protetor nos carbonos C-3'',5'' ($\Delta\delta$ -4,6 ppm). Isto acontece devido ao facto de existir um campo elétrico intramolecular gerado pelo grupo nitro, afetando a densidade eletrónica da molécula. Este efeito pode distorcer a ligação C-H e deslocar os eletrões desta ligação para junto dos carbonos *orto*, levando ao aumento da densidade eletrónica dos mesmos.¹⁴⁴

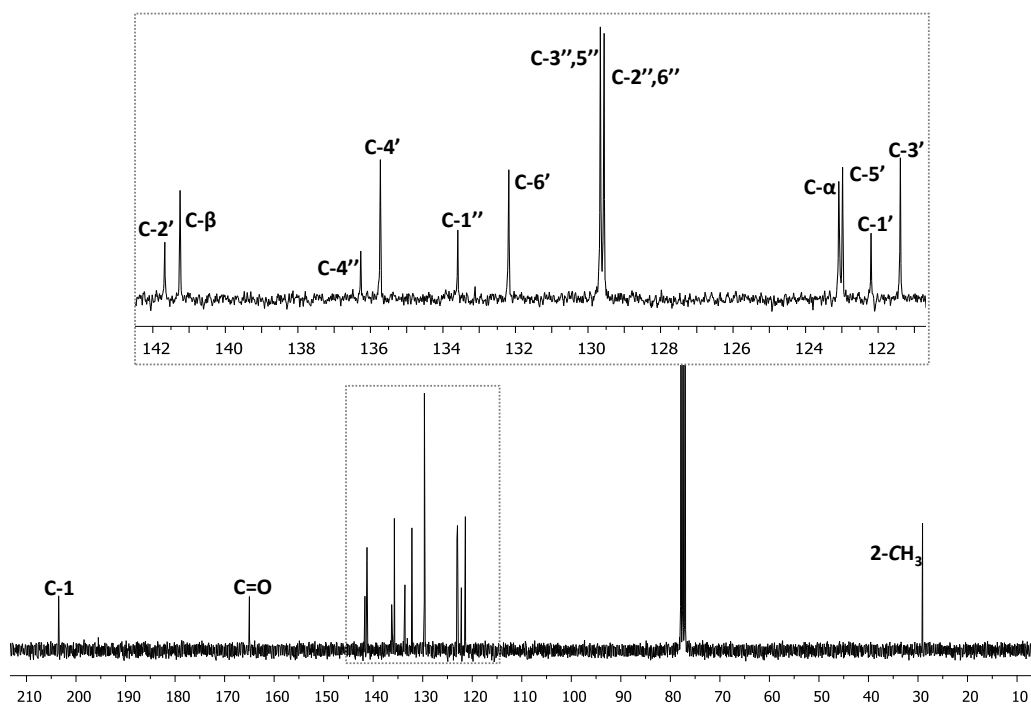


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (**38c**).

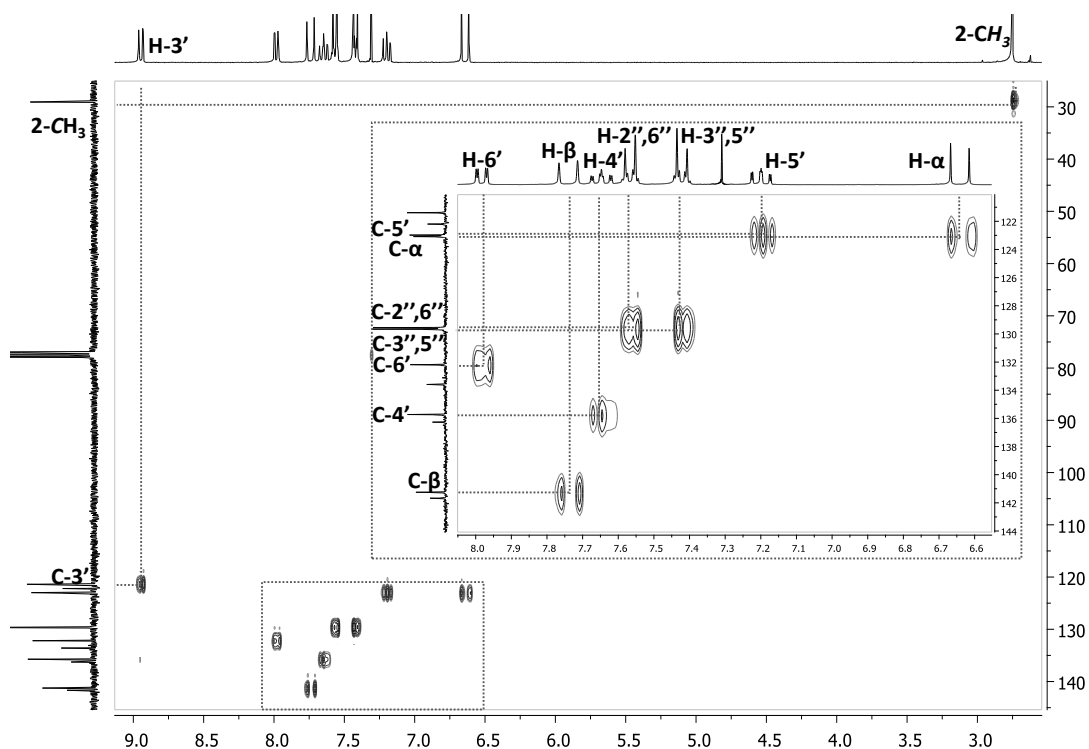


Figura 23. Espectro de HSQC da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (**38c**).

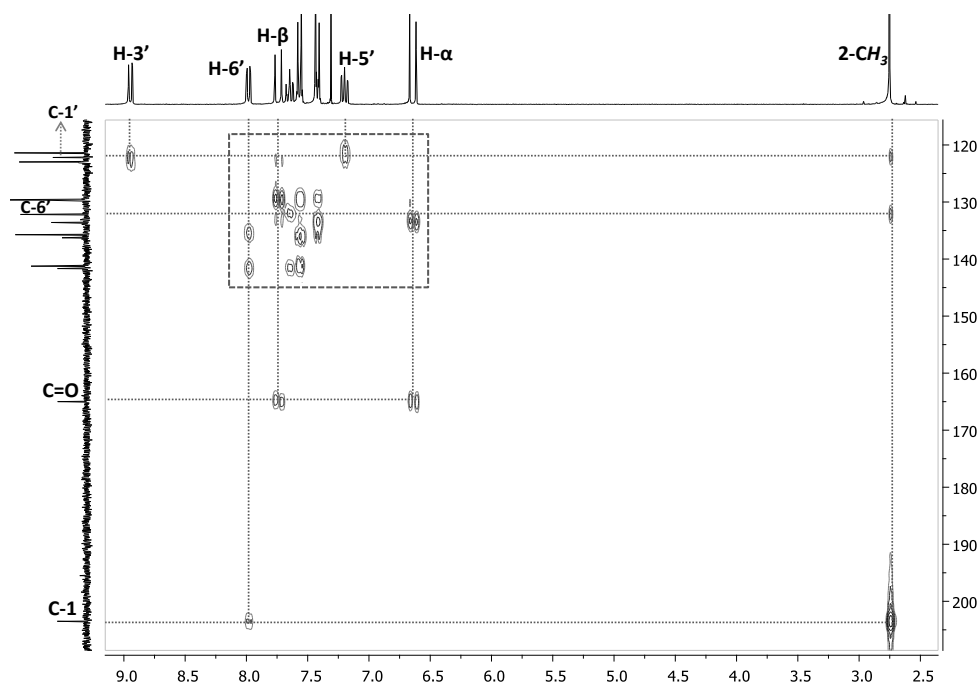


Figura 24. Espectro de HMBC da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (**38c**).

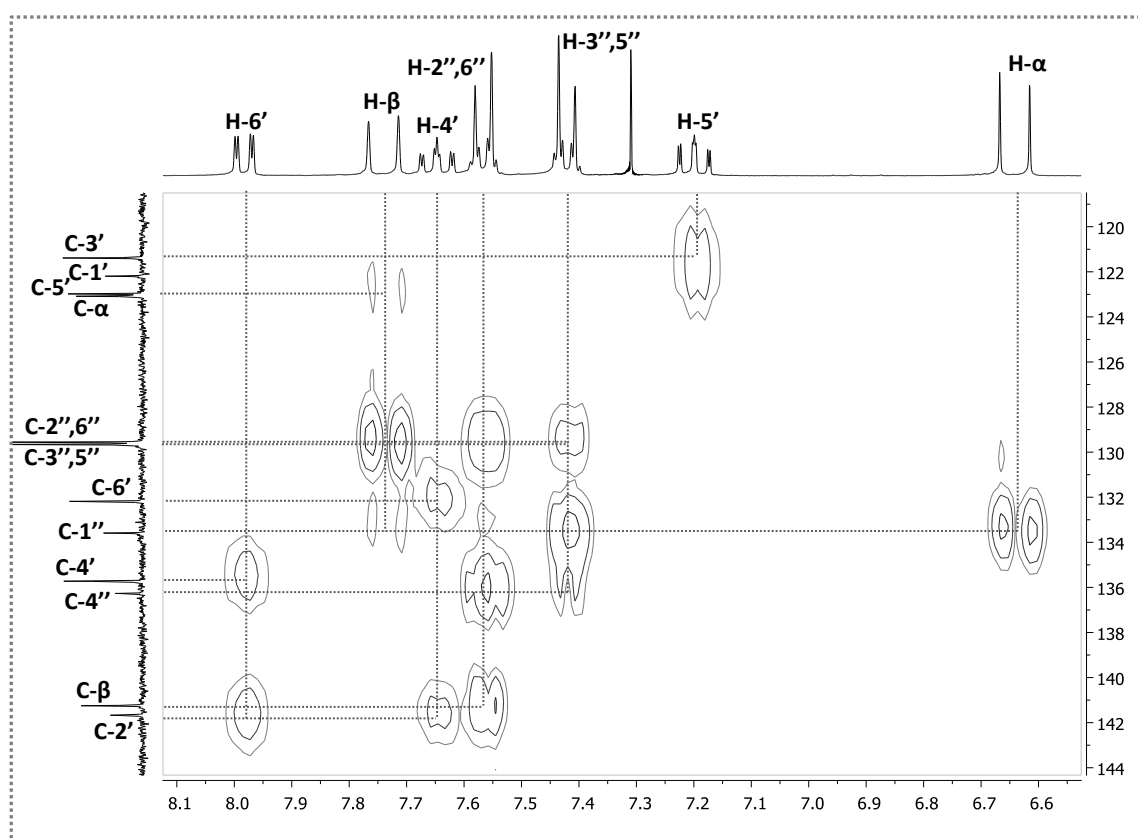


Figura 25. Ampliação do espectro de HMBC da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (**38c**).

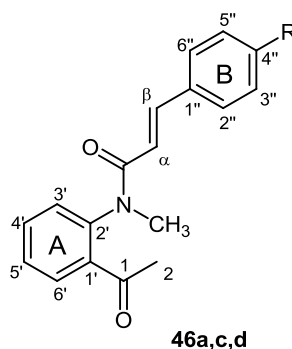
4.2. Caracterização estrutural das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-aril-*N*-metilacrilamidasa) R = H; c) R = Cl; d) R = NO₂

Figura 26. Estrutura e sistema de numeração das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-aril-*N*-metilacrilamidas **46a,c,d**.

Existe alguma similaridade entre os espectros de RMN de ¹H e ¹³C das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-aril-*N*-metilacrilamidas **46a,c,d** com os espectros das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a,c,d** (Tabelas 6 e 7), pelo que nesta parte do trabalho apenas se irão discutir de uma forma mais exaustiva as características mais importantes das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-aril-*N*-metilacrilamidas **46a,c,d**.

A principal característica dos espectros de RMN de ¹H das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-*N*-metilacrilamidas **46a,c,d** [a título de exemplo apresenta-se o da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-*N*-metilacrilamida (**46a**) e os respetivos assinalamentos (Figura 27)] é a presença de um sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo metilo (NCH₃) a δ 3,37-3,38 ppm, verificando-se, como já era esperado, a ausência do sinal correspondente ao próton do grupo NH existente nos espectros de RMN de ¹H das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-d**. Outras características dos espectros de ¹H das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-aril-*N*-metilacrilamidas **46a,c,d** são a presença de um singuleto correspondente ao grupo metilo da posição 2 (2-CH₃) a δ 2,46-2,48 ppm, e a presença de dois sinais em forma de duplete correspondentes à ressonância dos prótons vinílicos H-α e H-β a δ 6,14-6,28 e 7,63-7,70 ppm, respetivamente. A constante de acoplamento destes prótons é de ³J_{Hα-Hβ} 15,5 Hz, confirma a configuração *trans* do sistema vinílico. Comparativamente com as (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a,c,d**, o sinal correspondente à ressonância do próton H-α nos espectros de ¹H das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-aril-*N*-metilacrilamidas **46a,c,d**, surge a menores valores de frequência, encontrando-se o próton H-α, por isso mais protegido (Δδ -0,47 ppm).

As ressonâncias dos prótons dos anéis A e B surgem na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos. Destes sinais destacam-se os que correspondem à ressonância dos prótons:

♦ H-6' e H-4' que surgem como os prótons mais desprotegidos na forma de duplos dupletos e duplos tripletos a δ 7,77-7,79 e 7,60-7,64 ppm, respetivamente. Estes prótons surgem mais desprotegidos devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo C-1 e para o caso do próton H-6' também devido ao efeito desprotetor por anisotropia desse mesmo grupo. Para o caso do composto **46d** H-4' surge na forma de um duplo duplo de dupletos.

♦ H-3' a δ 7,18-7,32 ppm na forma de multipeto (compostos **46a,b**) ou duplo duplo (composto **46c**). Este próton surge como o mais protegido, ao contrário do que se sucedia no caso das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-d**, pois já não está sob influência do efeito anisotrópico desprotetor do grupo carbonilo da amida (C=O).

♦ H-5' a δ 7,50-7,54 ppm na forma de duplo tripleto ou duplo duplo de dupletos. Comparativamente com os espectros de RMN de ^1H das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-d** este próton surge mais desprotegido. Este facto poderá ser justificado pelo par de eletrões não compartilhado do átomo de nitrogénio, devido a impedimentos estéreos, não estar no mesmo plano que o anel aromático diminuindo assim o efeito protetor sobre os prótons do mesmo.

Os restantes assinalamentos do espectro de RMN de ^1H são bastante similares aos das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas (**38a,c,d**) pelo que não irão ser abordados (**Tabela 6**).

As principais características dos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-aril-*N*-metilacrilamidas **46a,c,d** [a título de exemplo apresenta-se o da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-*N*-metilacrilamida (**46a**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 28**)] são a presença a baixos valores de frequência (δ 29,4 ppm) de um sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo 2-CH₃ e a presença de um sinal a δ 37,7-37,8 ppm correspondente à ressonância do carbono do grupo NCH₃. Outro dos aspetos mais relevantes destes espectros é a presença a elevados valores de frequência de dois sinais correspondentes à ressonância dos carbonos carbonílicos C-1 e C=O a δ 199,1-199,3 e 165,0-165,9 ppm, respetivamente.

Os carbonos protonados foram atribuídos com o auxílio da técnica de HSQC. Dos carbonos identificados destacam-se os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos: C-6' e C-4' a δ 129,8-130,0 e 132,9-133,2 ppm, respetivamente e C-5' e C-3'

que surgem praticamente na mesma ordem de frequências que os carbonos C-6' e C-4', a δ 128,4-128,8 e 129,4-129,6 ppm, respetivamente, surgindo mais desprotegidos comparativamente com os mesmos sinais dos espectros das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-d** (C-5' surge a δ 122,2-122,9 ppm e C-3' surge a δ 120,8-121,0 ppm). Uma justificação para este facto pode ser porque o par de eletrões não compartilhado do átomo de nitrogénio pode não estar no mesmo plano que o anel diminuindo assim o efeito protetor nos carbonos C-5' e C-3'.

Os restantes carbonos foram atribuídos recorrendo aos espectros bidimensionais de HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$). Assim, as conectividades:

- ♦ de H-3' e H-5' permitiram identificar o carbono C-1' a δ 137,0-137,6 ppm.
- ♦ de H-4' e H-6' permitiram identificar o carbono C-2' a δ 141,2-141,4 ppm.
- ♦ de H- α e H-3'',5'' permitiram identificar o carbono C-1'' a δ 133,3-141,1 ppm
- ♦ de H-2'',6'' permitiram identificar o carbono C-4'' quando este se encontra substituído a δ 135,4-144,5 ppm.

A introdução de substituintes na posição 4'' desse anel aromático, influencia os desvios químicos principalmente dos carbonos do anel (**Tabela 7**). No entanto, esta questão é bastante semelhante ao que acontece nas (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-d** e já foi abordada anteriormente.

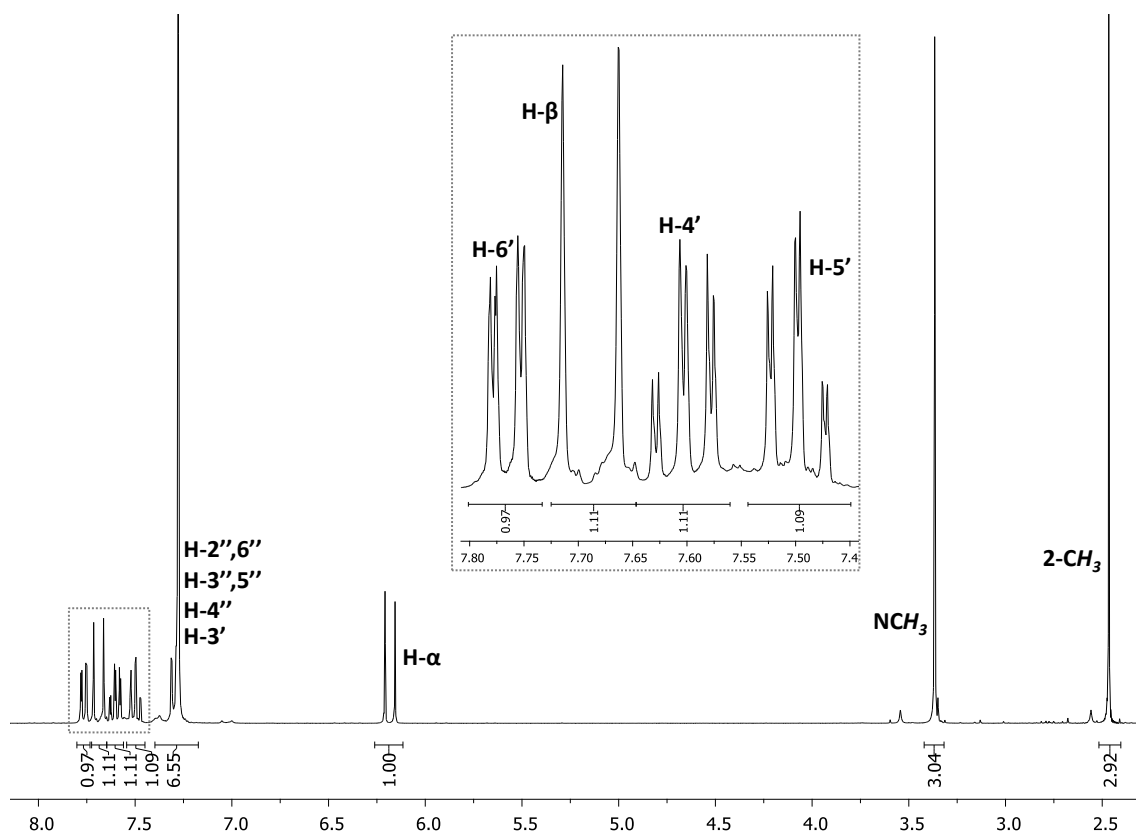


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H da (E)-N-(2-acetilfenil)-3-fenil-N-metilacrilamida (46a).

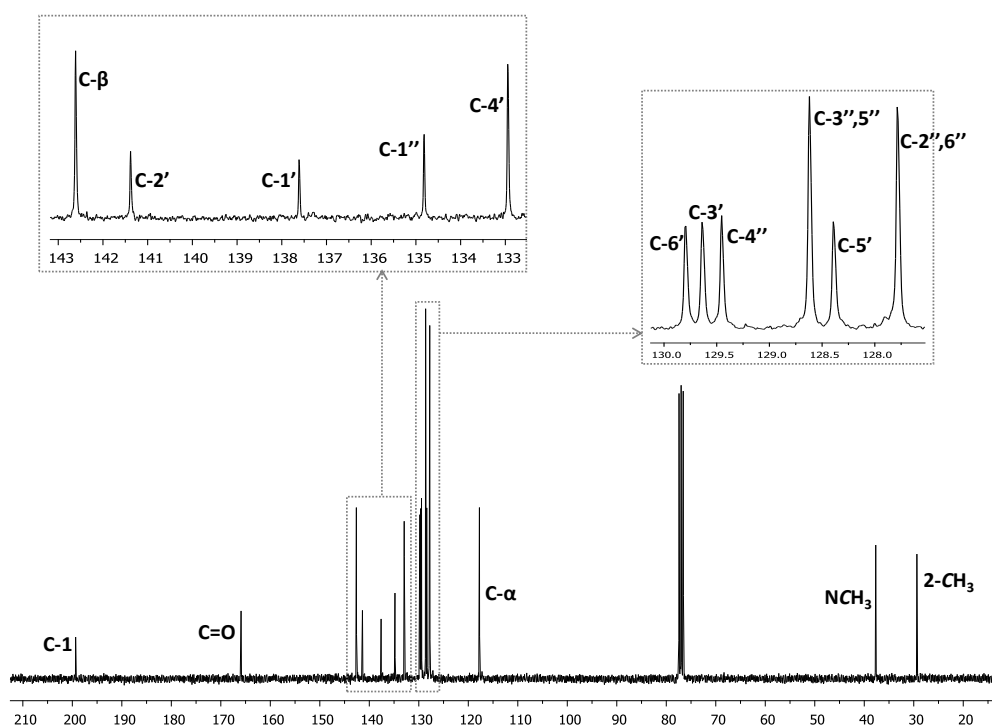


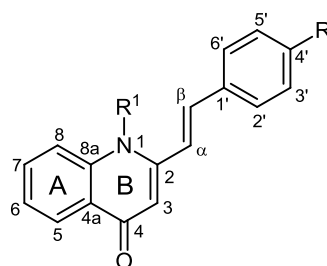
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C da (E)-N-(2-acetilfenil)-3-fenil-N-metilacrilamida (46a).

Tabela 6. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das (E)-N-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **38a-d** e **46a,c,d**.

Composto Sinal	38a	38b	38c	38d	46a	46c	46d
2-CH₃	2,69; s	2,68; s	2,71; s	2,72; s	2,47; s	2,46; s	2,48; s
H-3'	8,91; dd J 8,5; 1,1	8,91; dd J 8,5; 1,2	8,90; dd J 8,1; 1,2	8,90; dd J 8,2; 1,1	7,28-7,31; m	7,18-7,32; m	7,32; dd J 7,9; 1,1
H-4'	7,56-7,62; m	7,51-7,60; m	7,62; ddd J 8,1; 7,5; 1,4	7,63; ddd J 8,2; 7,7; 1,7	7,60; dt J 7,6; 1,5	7,61; dt J 7,8; 1,4	7,64; ddd J 7,9; 7,4; 1,5
H-5'	7,14; ddd J 7,7; 7,5; 1,1	7,11; ddd J 8,0; 7,6; 1,2	7,16; ddd J 7,7; 7,5; 1,2	7,19; ddd J 7,8; 7,7; 1,1	7,50; dt J 7,6; 1,7	7,51; dt J 7,8; 1,7	7,54; ddd J 7,5; 7,4; 1,1
H-6'	7,92; dd J 7,7; 1,6	7,91; dd J 8,0; 1,6	7,82; dd J 7,7; 1,4	7,96; dd J 7,8; 1,7	7,77; dd J 7,6; 1,5	7,77; dd J 7,8; 1,4	7,79; dd J 7,5; 1,5
N-R (H ou CH₃)	12,05; s	11,98; s	12,06; s	12,20; s	3,37; s	3,37; s	3,38; s
H-α	6,62; d J 15,6	6,49; d J 15,6	6,60; d J 15,6	6,75; d J 15,9	6,18; d J 15,5	6,14; d J 15,5	6,28; d J 15,5
H-β	7,75; d J 15,6	7,70; d J 15,6	7,67; d J 15,6	7,78; d J 15,9	7,69; d J 15,5	7,63; d J 15,5	7,70; d J 15,5
H-2'',6''	7,56-7,62; m	7,51-7,60; m	7,52; d J 8,5	7,74; d J 8,9	7,28-7,31; m	7,18-7,32; m	7,41; d J 8,8
H-3'',5''	7,37-7,42; m	6,91; d J 8,9	7,38; d J 8,5	8,27; d J 8,9	7,28-7,31; m	7,18-7,32; m	8,14; d J 8,8
H-4''	7,37-7,42; m	---	---	---	7,28-7,31; m	---	---
4''-OCH₃	---	3,83; s	---	---	---	---	---

Tabela 7. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-fenilacrilamidas **38a-d** e **46a,c,d**.

Composto Sinal	38a	38b	38c	38d	46a	46c	46d
C-1	203,0	202,9	203,1	203,3	199,3	199,3	199,1
C-2	28,6	28,6	28,6	28,7	29,4	29,4	29,4
NCH₃	---	---	---	---	37,7	37,7	37,8
C-1'	121,7	121,6	121,8	121,8	137,6	137,6	137,0
C-2'	141,3	141,4	141,2	140,93	141,4	141,3	141,2
C-3'	120,9	120,8	120,9	121,0	129,6	129,4	129,5
C-4'	135,2	135,1	135,3	135,4	132,9	133,0	133,2
C-5'	122,4	122,2	122,5	122,9	128,4	128,5	128,8
C-6'	131,7	131,7	131,7	131,8	129,8	129,9	130,0
C=O	164,9	165,2	164,6	163,7	165,9	165,7	165,0
C-α	122,0	119,5	122,6	126,3	117,8	118,3	122,1
C-β	142,2	141,8	140,8	139,4	142,6	141,2	139,7
C-1''	134,6	127,3	133,2	140,85	134,8	133,3	141,1
C-2'',6''	128,0	129,6	129,1	128,6	127,8	128,9	128,4
C-3'',5''	128,8	114,2	129,2	124,2	128,6	129,0	124,0
C-4''	130,0	161,1	135,8	148,3	129,5	135,4	144,5
4''-OCH₃	---	55,3	---	---	---	---	---

4.3. Caracterização estrutural das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas**1a-c, 39a-d**

- | | |
|---|---|
| 1a) R ¹ = R = H | 39a) R ¹ = CH ₃ ; R = H |
| 1b) R ¹ = H; R = OCH ₃ | 39b) R ¹ = CH ₃ ; R = OCH ₃ |
| 1c) R ¹ = H; R = Cl | 39c) R ¹ = CH ₃ ; R = Cl |
| | 39d) R ¹ = CH ₃ ; R = NO ₂ |

Figura 29. Estrutura e sistema de numeração das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** e **39a-d**.

As (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** (**Figura 29**) são compostos bastante polares pelo que apenas foi possível efetuar os espectros de RMN em dimetilsulfóxido deuterado enquanto que os espectros de RMN das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d** foram obtidos em clorofórmio deuterado. Assim, não é possível efetuar estudos comparativos a nível de caracterização estrutural por RMN entre estes dois grupos de compostos, no entanto, é possível concluir que a ordem dos desvios químicos de prótons e carbonos e a multiplicidade de prótons de ambos os grupos são bastante similares. Assim, apenas irão ser discutidos de uma forma mais exaustiva os assinalamentos dos espectros de RMN das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d**, assinalando apenas os aspetos mais relevantes dos espectros de RMN das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c**.

Os aspetos mais relevantes dos espectros de RMN de ¹H das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d** [como exemplo elucidativo apresenta-se o da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 30**)] são a presença de um sinal em forma de singuleto, a δ 3,82-3,86 ppm, correspondente à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH₃), um singuleto (δ 6,53-6,54 ppm) correspondente à ressonância de H-3 e dois sinais em forma de duplete (compostos **39a-c**) ou na forma de sistema AB (composto **39d**) que são devidos à ressonâncias dos prótons vinílicos H- α e H- β a δ 6,95-7,25 e 7,14-7,25 ppm, respetivamente. A constante de acoplamento destes dois prótons ³J_{H α -H β} 15,7-15,9 Hz indica que o sistema vinílico apresenta uma configuração *trans*. O carbono H- β aparece mais desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo

carbonilo (C-4). No composto **39b** é também característico a presença de um sinal na forma de singuleto (δ 3,86 ppm), devido à ressonância dos prótons do grupo metoxilo (4'-OCH₃).

Os restantes sinais dos prótons das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d** surgem na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos. Para o caso do anel aromático A, tem-se as ressonâncias dos prótons:

♦ H-5 como o mais desprotegido (δ 8,45-8,48 ppm), devido aos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotetores do grupo carbonilo (C-4), na forma de duplo duplete, acoplado a 3 ligações com o próton H-6 (3J 7,6-8,0 Hz) e a 4 ligações com o próton H-7 (4J 1,5-1,6 Hz).

♦ H-7 a δ 7,70-7,76 ppm, na forma de duplo duplete de dupletos devido ao acoplamento vicinal com os prótons H-6 e H-8 e acoplamento a longa distância com o próton H-5. Este próton aparece mais desprotegido do que H-6 e H-8 devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo (C-4). Em alguns casos este próton pode surgir como multiplete (composto **39d**).

♦ H-6 e H-8 são os mais protegidos (δ 7,38-7,54 e 7,46-7,56 ppm, respetivamente) devido ao efeito protetor do par de eletrões não compartilhado do átomo de nitrogénio. O próton H-6 surge na forma de duplo duplete de dupletos, acoplado a 3 ligações com os prótons H-5 e H-7 e a longa distância com o próton H-8, ou como multiplete (compostos **39a** e **39c**). O próton H-8 surge na forma de multiplete ou duplete (composto **39d**) devido ao acoplamento vicinal com H-7 (3J 8,5 Hz).

Quanto ao assinalamento dos prótons do anel aromático do grupo estirilo, os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons:

♦ H-2',6' e H-3',5' surgem a δ 7,38-7,70 e 6,94-8,30 ppm, respetivamente, na forma de dois dupletos de grande intensidade (3J 8,8 Hz) para o caso dos compostos **39b** e **39d** ou na forma de multipletos.

♦ H-4', para o composto **39a**, surge na forma de multiplete a δ 7,38-7,46 ppm.

A introdução de substituintes nas posição *para* do anel do grupo estirilo afeta o desvio químico, essencialmente dos prótons deste anel e dos prótons vinílicos (**Tabela 8**) comparando com a (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**). No entanto, esta situação é bastante similar ao que acontece para o caso da introdução de substituintes no anel B das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-d** abordada anteriormente.

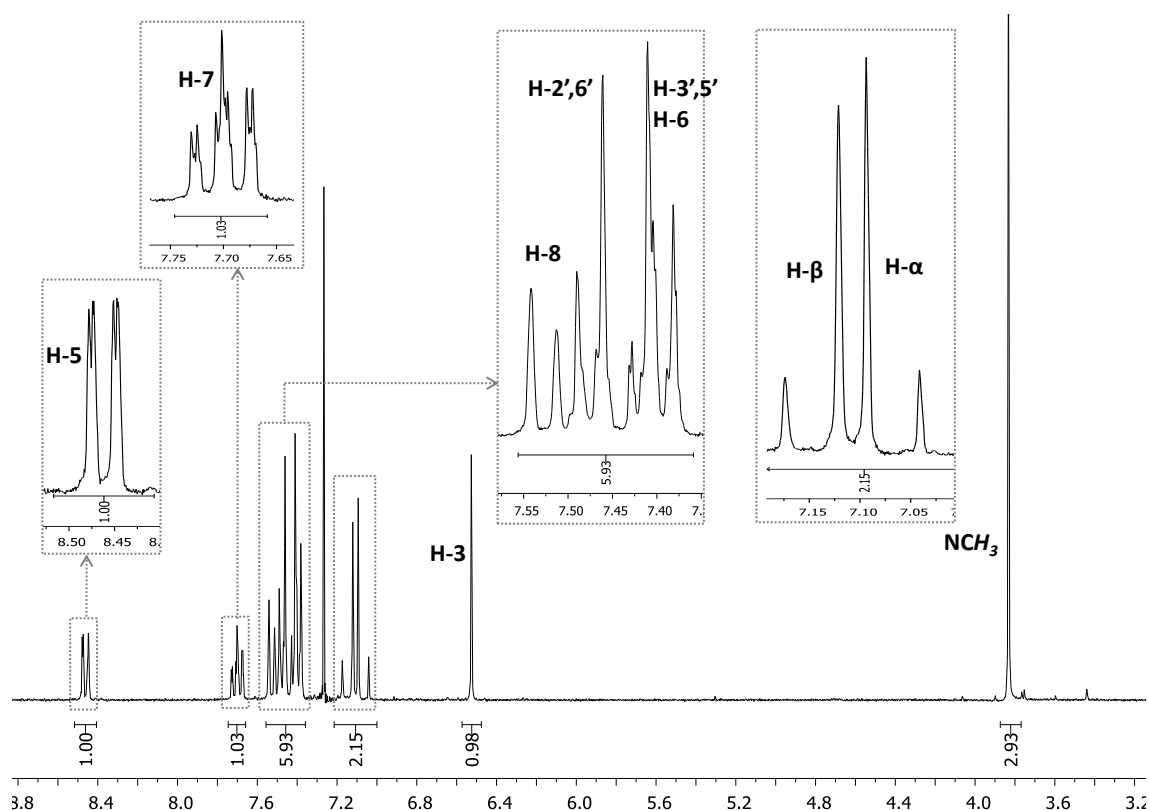


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**).

As principais características dos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d** [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 31**)] são a presença a elevados valores de frequência de um sinal relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 (δ 178,0-178,1 ppm), a presença a baixos valores de frequência (δ 35,7-35,9 ppm) de um sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo (NCH_3) e para o caso do composto **39b**, a presença de um sinal, também a baixos valores de frequência (δ 55,4 ppm), correspondente à ressonância do carbono do grupo metoxilo ($4''\text{-OCH}_3$).

A identificação das ressonâncias dos restantes carbonos protonados foram atribuídos inequivocamente através da análise do espectro bidimensional HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**) e as respectivas correlações (**Figuras 32 e 33**)]. Destacam-se os carbonos C-5 e C-7 (δ 126,6-126,8 e 132,1-132,6 ppm, respetivamente) que surgem mais desprotegidos do que C-6 e C-8 (δ 123,3-123,8 e 115,4-115,5 ppm respetivamente), devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo, e também C- α e C- β que

surgem a δ 119,2-126,2 e 135,3-138,0 ppm, respetivamente, sendo que C- β aparece mais desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo C-4.

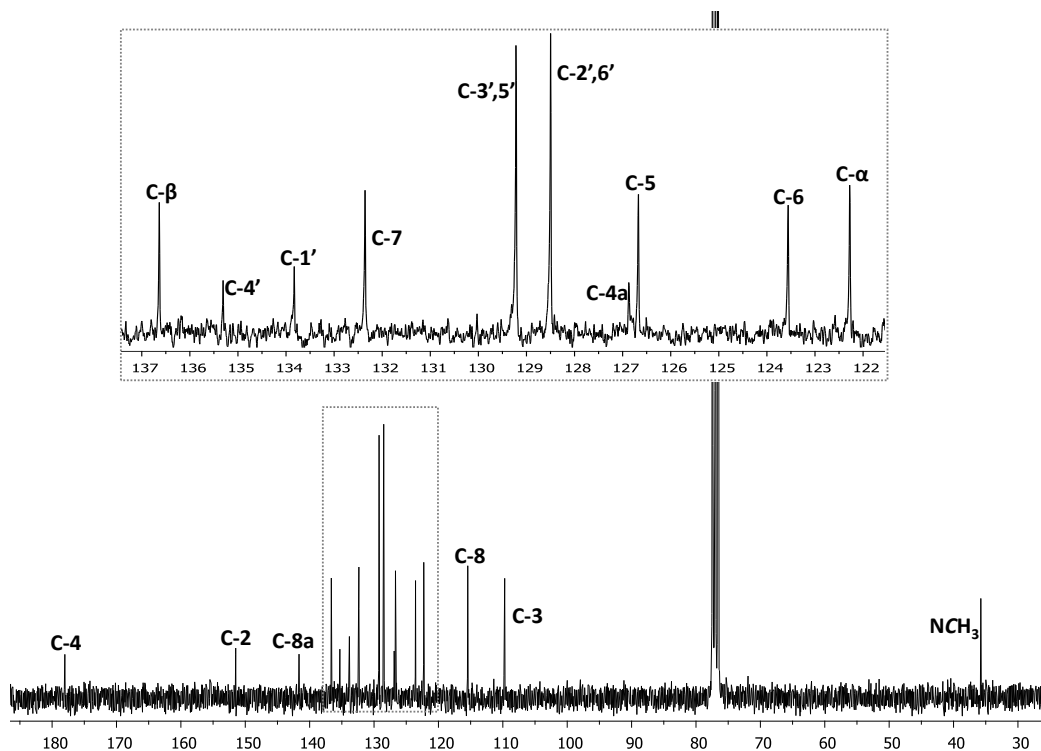


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**).

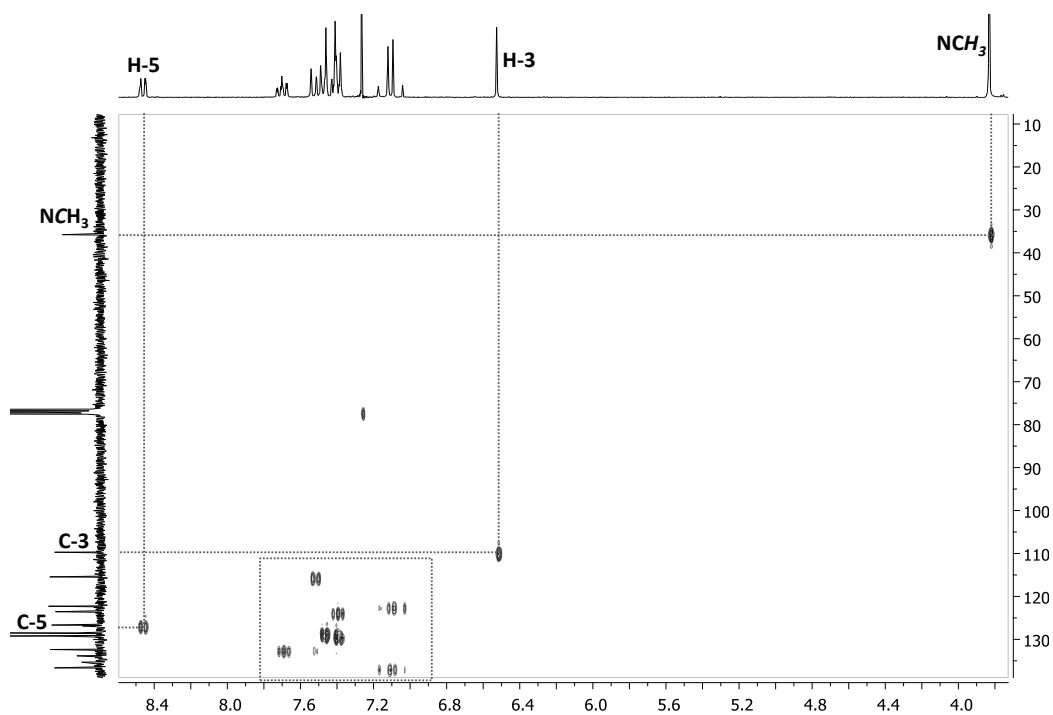


Figura 32. Espectro de HSQC da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**).

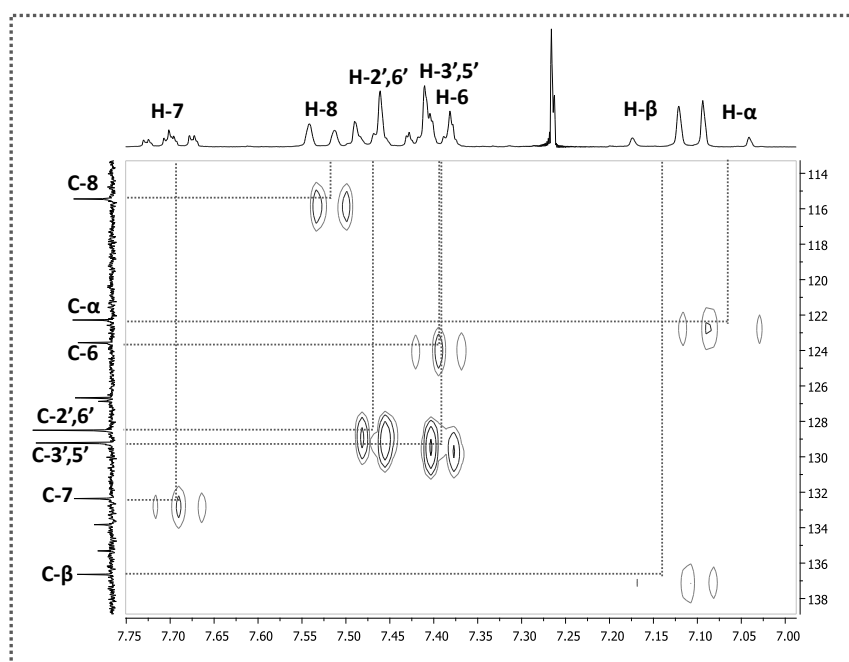


Figura 33. Ampliação do espectro de HSQC da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**).

Através do espectro bidimensional de HMBC ($^3J_{1H/13C}$) [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**) e as respectivas correlações (**Figuras 34 e 35**)] e efectuando a análise das conectividades encontradas foi possível assinalar os carbonos quaternários.*

Relativamente ao anel aromático do grupo estirilo da quinolona, a substituição de um próton por um outro substituinte na posição *para* (C-4'), altera o desvio químico dos carbonos em posição *orto* e também dos carbonos vinílicos (C-α e C-β) comparativamente com a (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) (**Tabela 9**). As alterações introduzidas são bastante similares às discutidas anteriormente para o caso das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-d**, pelo que não serão abordadas quaisquer considerações sobre estes assinalamentos.

* Ao longo deste trabalho, por uma questão de simplificação de linguagem, a designação “carbono quaternário” utilizada não se refere a carbonos que efectuam quatro ligações C-C e consequentemente apresentam hibridação sp^3 , mas sim a carbonos aromáticos que não possuem nenhuma ligação C-H.

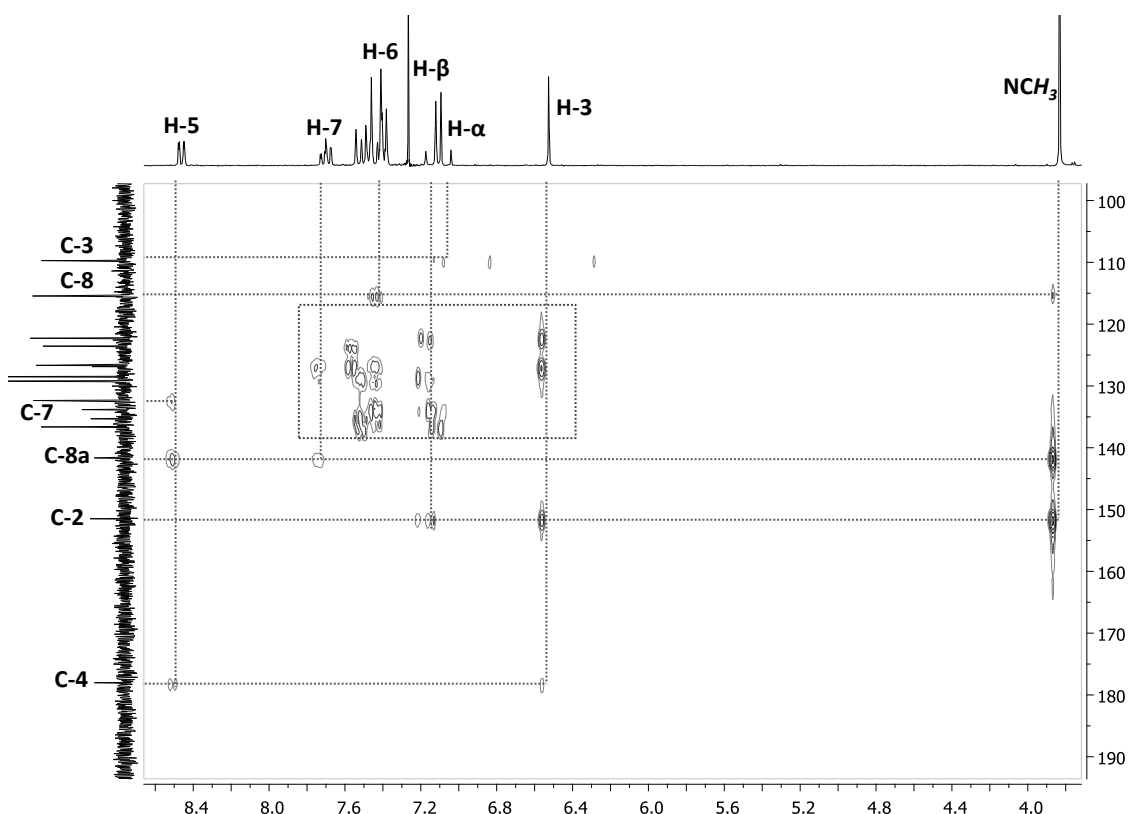
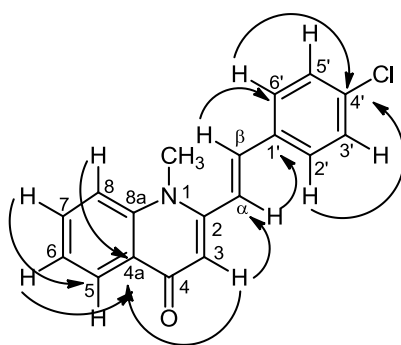


Figura 34. Espectro de HMBC da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**).



39c

Figura 35. As principais correlações observadas no espectro de HMBC da (*E*)-2-(4-cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39c**).

A principal característica dos espectros de RMN de ^1H das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**1a-c**) [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**1b**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 36**)] (**Tabela 8**) é a existência, a elevados valores de frequência (δ 11,52-11,61 ppm), de um sinal em forma de singuleto largo referente à ressonância do próton NH e a ausência do singuleto a baixas frequências referente ao grupo metilo (NCH_3), que é característico dos

espectros de RMN de ^1H das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d**. Este próton aparece como singuleto largo devido ao seu carácter lábil.

A grande diferença a nível de espectro de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**1b**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 37**)] (**Tabela 9**) comparativamente aos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d** é a ausência do sinal que surge a baixos valores de frequência referente à ressonância do carbono do grupo metilo (NCH_3).

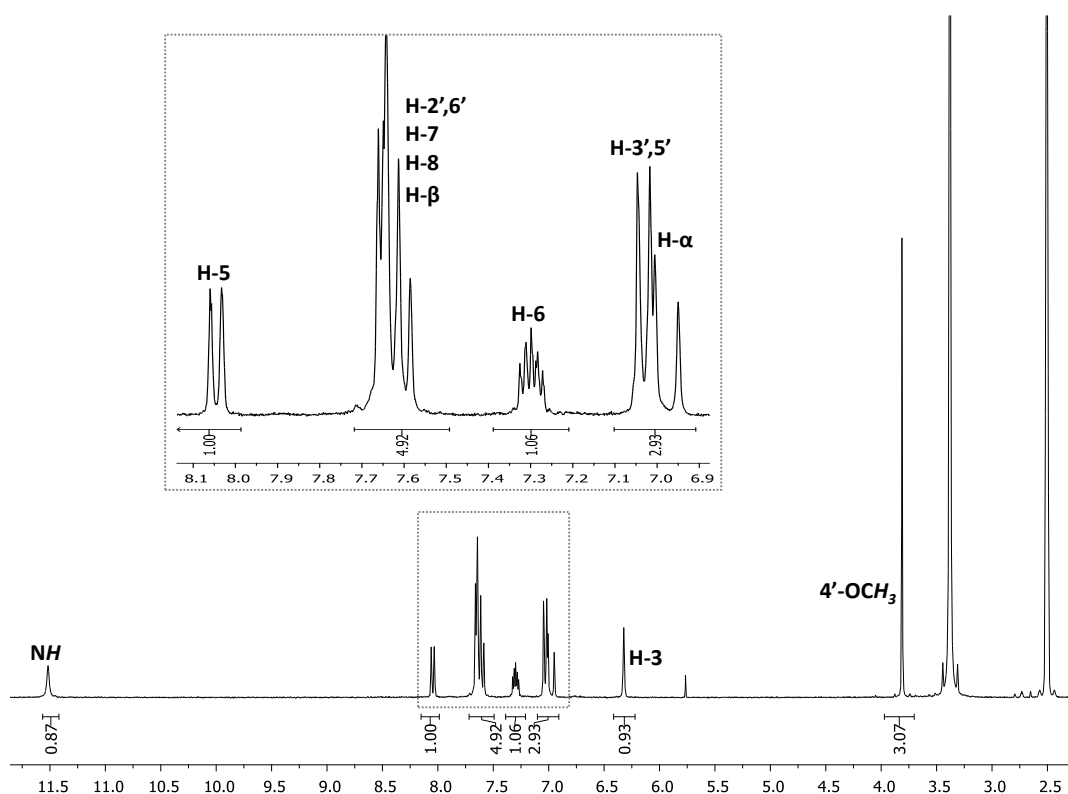


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**1b**).

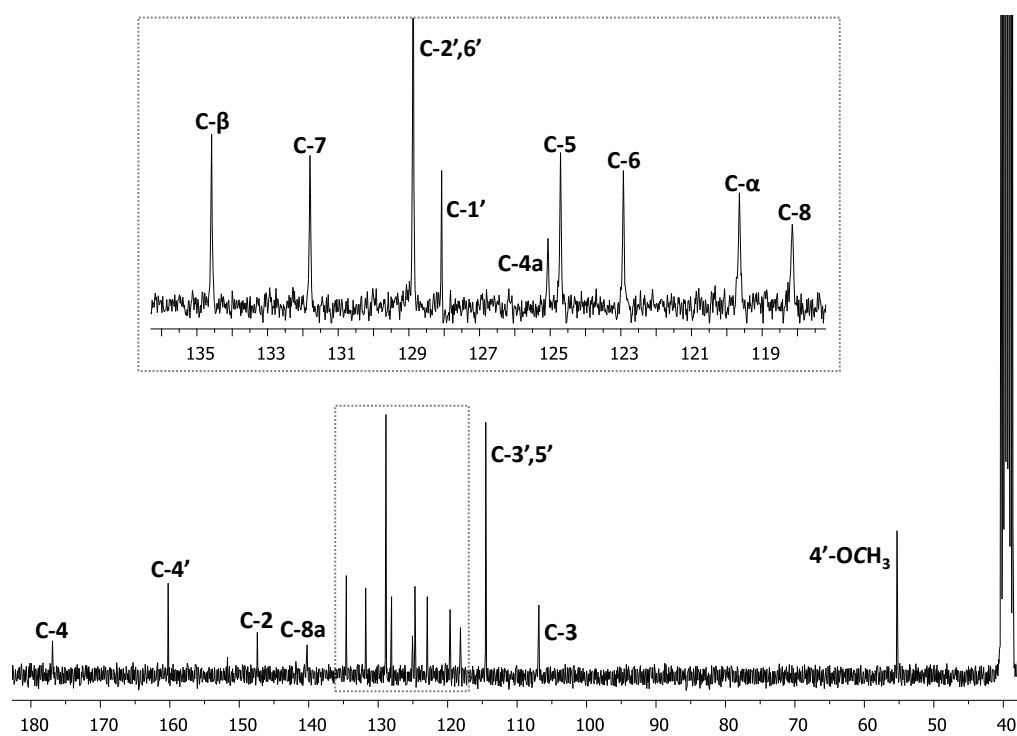


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C da (E) -2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1H)-ona (**1b**).

Tabela 8. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d** e **1a-c**.

Composto Sinal	39a ^(a)	39b ^(a)	39c ^(a)	39d ^(a)	1a ^(b)	1b ^(b)	1c ^(b)
NCH₃/NH	3,83; s	3,82; s	3,83; s	3,86; s	11,61; s	11,52; s	11,59; s
H-3	6,54; s	6,53; s	6,53; s	6,54; s	6,38; s	6,32; s	6,37; s
H-5	8,47; dd <i>J</i> 8,0; 1,6	8,46; dd <i>J</i> 7,6; 1,6	8,45; dd <i>J</i> 8,0; 1,5	8,48; dd <i>J</i> 7,8; 1,5	8,06; d <i>J</i> 8,0	8,05; d <i>J</i> 8,1	8,06; d <i>J</i> 8,0
H-6	7,38-7,46; m	7,38; dt <i>J</i> 7,6; 7,2; 0,8	7,38-7,54; m	7,43; ddd <i>J</i> 7,8; 7,3; 0,7	7,29-7,35; m	7,27-7,32; m	7,29-7,34; m
H-7	7,70; ddd <i>J</i> 7,9; 7,0; 1,6	7,70; ddd <i>J</i> 7,8; 7,2; 1,6	7,70; ddd <i>J</i> 7,8; 7,0; 1,5	7,70-7,76; m	7,64-7,70; m	7,59-7,66; m	7,63-7,71; m
H-8	7,51-7,56; m	7,46-7,52; m	7,38-7,54; m	7,55; d <i>J</i> 8,5	7,64-7,70	7,59-7,66; m	7,63-7,71; m
H-α	7,09; d <i>J</i> 15,8	6,95; d <i>J</i> 15,7	7,07; d <i>J</i> 15,8	7,25; AB <i>J</i> 15,9	7,14; d <i>J</i> 16,6	6,98; d <i>J</i> 16,3	7,16; d <i>J</i> 16,6
H-β	7,20; d <i>J</i> 15,8	7,14; d <i>J</i> 15,7	7,15; d <i>J</i> 15,8	7,25; AB <i>J</i> 15,9	7,64-7,70; m	7,59-7,66; m	7,63-7,71; m
H-2',6'	7,51-7,56; m	7,49; d <i>J</i> 8,8	7,38-7,54; m	7,70; d <i>J</i> 8,8	7,64-7,70; m	7,59-7,66; m	7,63-7,71; m
H-3',5'	7,38-7,46; m	6,94; d <i>J</i> 8,8	7,38-7,54; m	8,30; d <i>J</i> 8,8	7,40-7,50; m	7,03; d <i>J</i> 8,7	7,53; d <i>J</i> 8,4
H-4'	7,38-7,46; m	---	---	---	7,40-7,50; m	---	---
4'-OCH₃	---	3,86; s	---	---	---	3,81; s	---

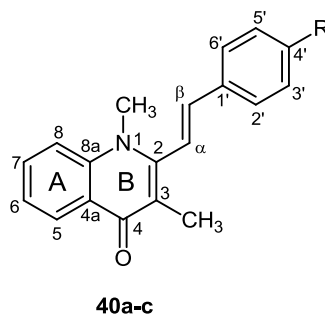
^(a) Espectros obtidos em CDCl₃. ^(b) Espectros obtidos em DMSO-*d*₆

Tabela 9. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d** e **1a-c**.

Composto Sinal	39a ^(a)	39b ^(a)	39c ^(a)	39d ^(a)	1a ^(b)	1b ^(b)	1c ^(b)
NCH₃	35,7	35,7	35,8	35,9	---	---	---
C-2	151,8	152,2	151,5	150,5	147,1	147,4	146,7
C-3	109,7	109,3	109,7	110,2	107,5	106,9	107,6
C-4	178,0	178,0	178,0	178,1	177,2	176,9	177,0
C-5	126,7	126,6	126,7	126,8	124,8	124,7	124,7
C-6	123,5	123,3	123,6	123,8	123,2	122,9	123,1
C-7	132,3	132,1	132,4	132,6	132,1	131,8	132,0
C-8	115,4	115,4	115,5	115,4	118,3	118,2	117,7
C-8a	141,7	141,7	141,7	141,7	140,3	140,2	137,5
C-4a	126,9	126,9	126,9	126,9	125,2	125,1	125,1
C-α	121,7	119,2	122,3	126,2	122,3	119,6	123,1
C-β	138,0	137,6	136,6	135,3	135,0	134,6	133,5
C-1'	135,4	128,1	133,8	141,5	135,5	128,2	134,5
C-2',6'	127,3	128,8	128,5	127,9	127,4	128,9	129,0
C-3',5'	129,0	114,4	129,2	124,3	129,1	114,5	129,1
C-4'	129,5	160,7	135,3	147,8	129,4	160,2	133,7
4'-OCH₃	---	55,4	---	---	---	55,3	---

^(a)Espectros obtidos em CDCl₃. ^(b)Espectros obtidos em DMSO-*d*₆

4.4. Caracterização estrutural das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas



a) R = H; b) R = OCH₃; c) R = Cl

Figura 38. Estrutura e sistema de numeração das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c**.

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos em clorofórmio deuterado, pelo que é possível efetuar estudos comparativos a nível de caracterização estrutural das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c** (**Figura 38**) com as (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c**. Nos espectros de RMN de ¹H das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c**, o desvio químico e a multiplicidade dos sinais são bastante similares aos sinais dos espectros de RMN de ¹H das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** (**Tabela 10**). Assim, considerou-se relevante descrever neste tópico apenas as características dos espectros de RMN de ¹H que permitem distinguir as (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c** das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c**.

As características do espectro de RMN de ¹H das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c** [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-1,3-dimetil-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**40b**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 39**)] relevantes a apresentar são: a presença a baixos valores de frequência (δ 2,22-2,24 ppm) de um sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo metilo (3-CH₃) e a presença de dois dupletos devidos à ressonância dos prótons vinílicos H-α e H-β a δ 6,85-7,00 ppm e δ 6,72-6,79 ppm, respetivamente. Ao contrário do que acontece com as (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c**, o próton H-α aparece mais desprotegido do que o próton H-β devido ao efeito de repulsão da nuvem eletrónica do grupo metilo da posição 3 (3-CH₃) sobre o próton H-α. Tal como nas (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**39a-c**), a constante de acoplamento entre os prótons vinílicos ³J_{Hα-Hβ} 16,5-16,7 Hz indica que o sistema apresenta uma configuração *trans*. É importante também referir nos espectros de RMN de ¹H dos compostos **40a-c** a ausência do sinal referente à ressonância do próton H-3.

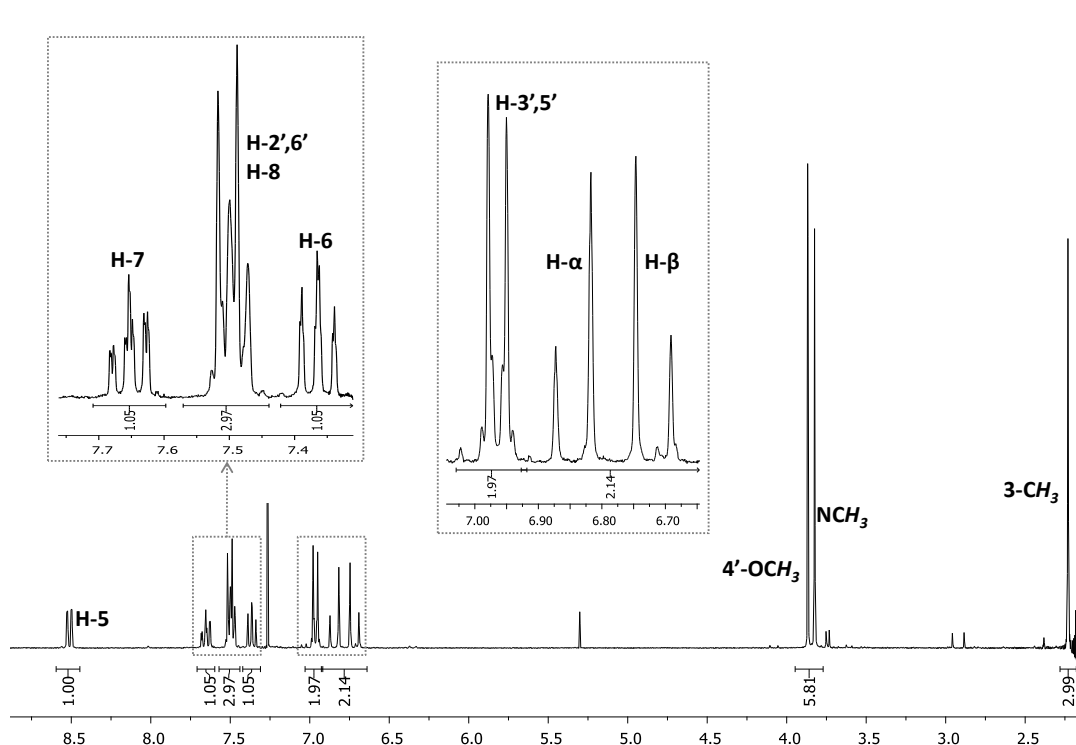


Figura 39 Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-1,3-dimetil-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**40b**).

Os espectros de RMN de ^{13}C de ambos os grupos de compostos [**39a-c** e **40a-c**] são também bastante semelhantes, e a principal característica relevante a apresentar nos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c** [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-1,3-dimetil-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**40b**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 40**)] é a presença, a baixos valores de frequência (δ 13,4 ppm), de um sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo da posição 3 (3- CH_3).

Comparativamente com os espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-d**, nos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c** (**Tabela 11**):

- ♦ C-3 (δ 117,8 ppm) apresenta-se mais desprotegido ($\Delta\delta$ +8,1 ppm) pelo facto de estar ligado a um átomo de carbono e não a um protão.

- ♦ C-4a e C-2 (δ 124,8 e 147,7-148,1 ppm, respetivamente) surgem mais protegidos ($\Delta\delta$ -2,1 ppm para C-4a e $\Delta\delta$ -3,7 ppm para C-2). O carbono C-2 surge mais protegido devido ao efeito indutivo protetor do grupo metilo da posição 3 (3- CH_3).

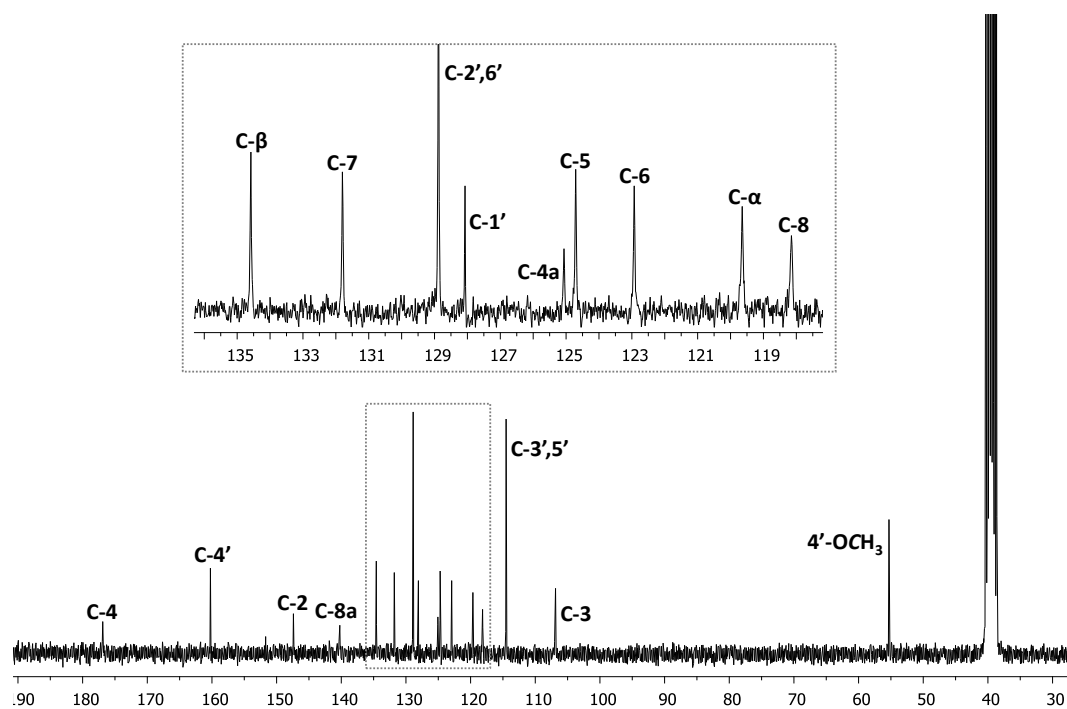


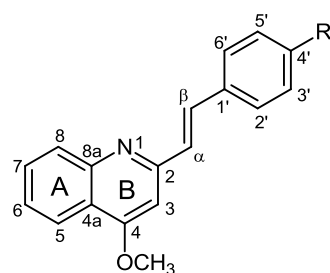
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-1,3-dimetil-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**40b**).

Tabela 10. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c**.

Composto Sinal	40a	40b	40c
NCH₃	3,84; s	3,83 ; s	3,81; s
3-CH₃	2,24; s	2,23; s	2,22; s
H-5	8,52; d <i>J</i> 8,6	8,51; dd <i>J</i> 7,9; 1,6	8,51; dd <i>J</i> 8,0; 1,6
H-6	7,26-7,49; m	7,36; dd <i>J</i> 7,9; 7,5	7,35-7,38; m
H-7	7,67; ddd <i>J</i> 7,9; 7,4; 1,6	7,65; ddd <i>J</i> 7,5; 6,9; 1,6	7,66; ddd <i>J</i> 7,8; 7,0; 1,6
H-8	7,36-7,58; m	7,47-7,52; m	7,47-7,51; m
H-α	7,00; d <i>J</i> 16,7	6,85; d <i>J</i> 16,7	6,97; d <i>J</i> 16,5
H-β	6,79; d <i>J</i> 16,7	6,72; d <i>J</i> 16,7	6,74; d <i>J</i> 16,5
H-2',6'	7,36-7,58; m	7,50; d <i>J</i> 8,8	7,49; d <i>J</i> 8,6
H-3',5'	7,36-7,58; m	6,96; d <i>J</i> 8,8	7,40; d <i>J</i> 8,6
H-4'	7,36-7,58; m	---	---
4'-OCH₃	---	3,87; s	---

Tabela 11. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c**.

Composto Sinal	40a	40b	40c
NCH₃	36,8	36,8	36,8
C-2	148,1	148,5	147,7
C-3	117,8	117,8	117,8
3-CH₃	13,4	13,4	13,4
C-4	177,6	177,6	177,6
C-5	126,9	126,9	126,9
C-6	123,0	122,9	123,0
C-7	131,8	131,7	131,8
C-8	115,3	115,3	115,2
C-8a	141,0	141,1	141,0
C-4a	124,8	124,8	124,8
C-α	121,4	119,1	122,0
C-β	138,8	138,3	137,5
C-1'	135,4	128,1	133,8
C-2',6'	126,9	128,2	128,0
C-3',5'	129,0	114,4	129,2
C-4'	129,2	160,5	135,0
4'-OCH₃	---	55,4	---

4.5. Caracterização estrutural das (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolininas

41a-c

a) R = H b) R = OCH₃ c) R = Cl**Figura 41.** Estrutura e sistema de numeração das (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolininas **41a-c**.

As características mais importantes dos espectros de RMN de ¹H das (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolininas **41a-c** (**Figura 41**) [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolina (**41a**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 42**)] são os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3, dos prótons vinílicos H-α e H-β e dos prótons do grupo 4-metoxilo (4-OCH₃). O sinal correspondente à ressonância do próton H-3 surge na forma de singuleto a δ 6,98-7,00 ppm, enquanto que os sinais devidos às ressonâncias dos prótons vinílicos H-α e H-β surgem na forma de dois dupletos a δ 7,24-7,41 e 7,63-7,72 ppm, respetivamente. A constante de acoplamento ³J_{Hα-Hβ} 15,1-16,3 Hz indica que o sistema vinílico apresenta uma configuração *trans*. Outra característica destes espectros é o sinal correspondente aos prótons do grupo 4-metoxilo na forma de singuleto a baixos valores de frequência, δ 4,12-4,14 ppm. No composto **41b** surge também um singuleto a baixos valores de frequência (δ 3,85 ppm) devido aos prótons do grupo 4'-metoxilo (4'-OCH₃).

Os restantes sinais das (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolininas **41a-c** surgem na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos. Assim, para o anel aromático A, as ressonâncias dos prótons:

♦ H-5 e H-8 surgem a elevados valores de frequência sob a forma de duplo duplete e de duplete a δ 8,14-8,20 e 8,00-8,06 ppm, respetivamente. O próton H-5 é o mais desprotegido pela repulsão estérica da nuvem eletrónica do grupo metoxilo (4-OCH₃) e o próton H-8 devido ao efeito do par de eletrões não compartilhados do átomo de nitrogénio.

♦ H-6 e H-7 surgem na forma de duplo duplete de dupletos a δ 7,45-7,51 e 7,63-7,74 ppm, respetivamente.

Para o anel aromático do grupo estirilo, as ressonâncias dos prótons:

♦ H-2',6' e H-3',5' surgem como dupletos de grande intensidade quando o anel se encontra *para*-substituído, a δ 7,59-7,60 e 7,41-7,94 ppm, respectivamente. O efeito dos substituintes na posição *para* do anel aromático do estirilo é similar ao efeito dos substituintes para o caso das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** (Tabela 12).

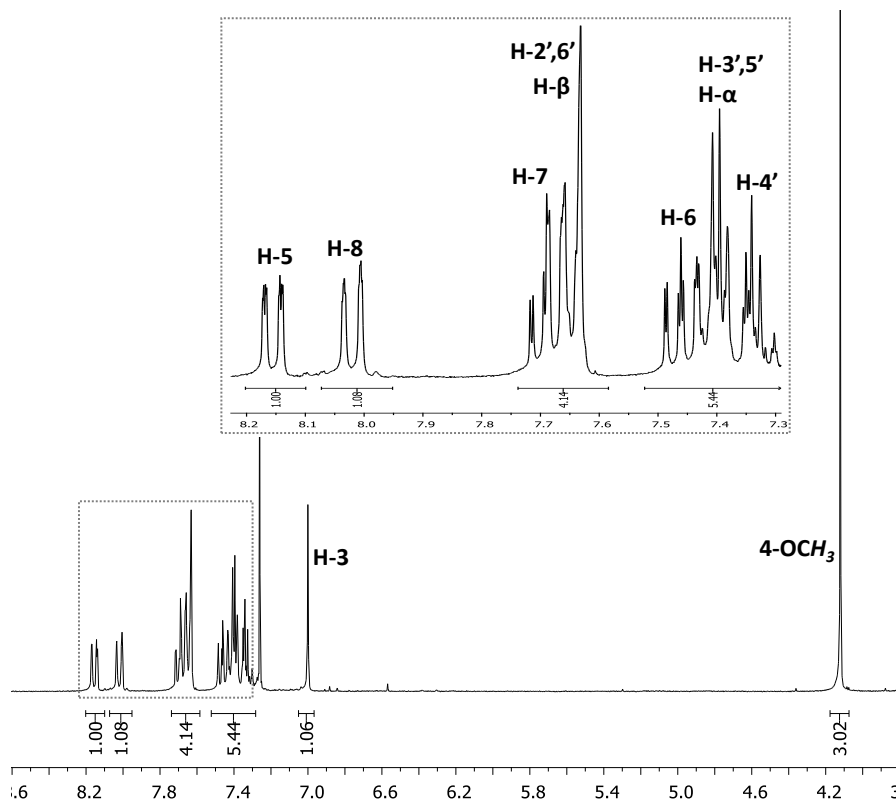


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolina (**41a**).

A principal característica dos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolinas **41a-c** [como exemplo elucidativo apresenta-se o espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolina (**41a**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 43**)] é a presença na zona alifática (δ 55,6 ppm) do sinal devido à ressonância do carbono do grupo 4-metoxilo (4-OCH₃) e no caso da (*E*)-4-metoxi-2-(4-metoxiestiril)quinolina (**41b**) surge também um sinal na zona alifática a δ 55,3 ppm correspondente ao carbono do grupo 4'-metoxilo (4'-OCH₃).

Os restantes sinais aparecem na zona dos carbonos aromáticos e olefínicos, pelo que foi necessário recorrer ao espectro de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolina (**41a**) e respectivas correlações (**Figura 44**)] para se proceder à identificação dos mesmos.

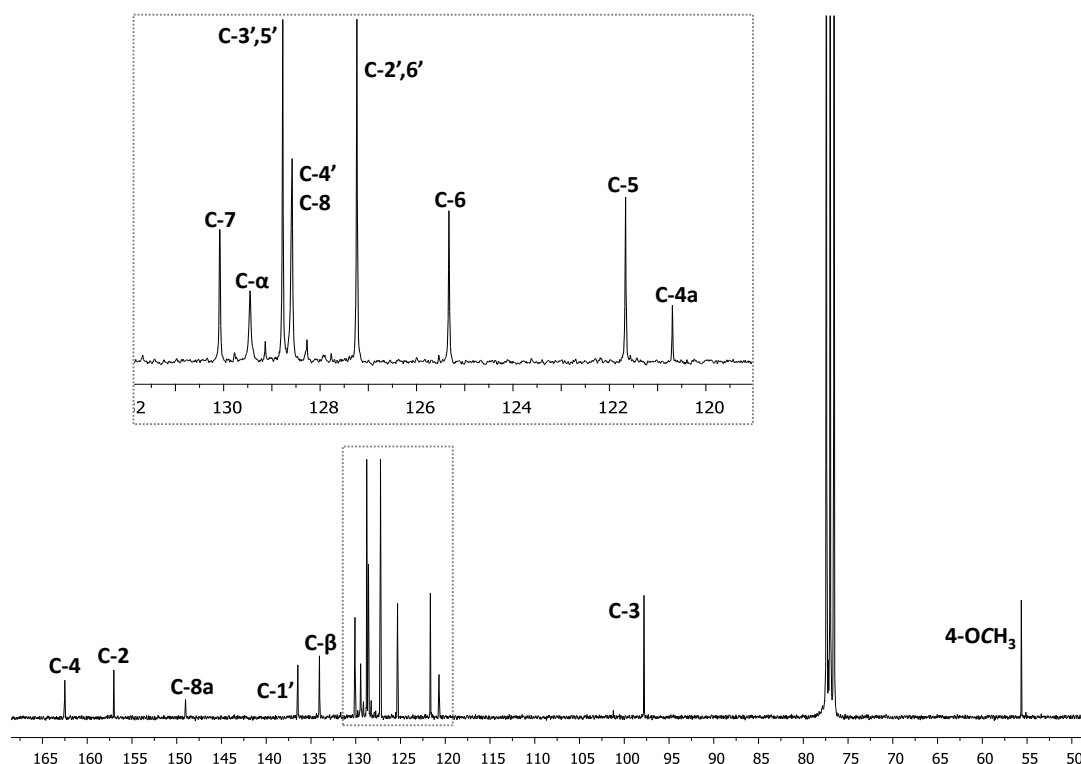


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolina (**41a**).

Os restantes carbonos foram atribuídos recorrendo às conectividades prótão/carbono do espectro bidimensional HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo apresenta-se uma estrutura da (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolina (**41a**) e as respetivas conectividades (**Figuras 45 e 46**)].

O efeito dos substituintes na posição *para* do anel aromático do grupo estirilo nos desvios dos carbonos é bastante similar ao que acontece para o caso das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** (**Tabela 13**).

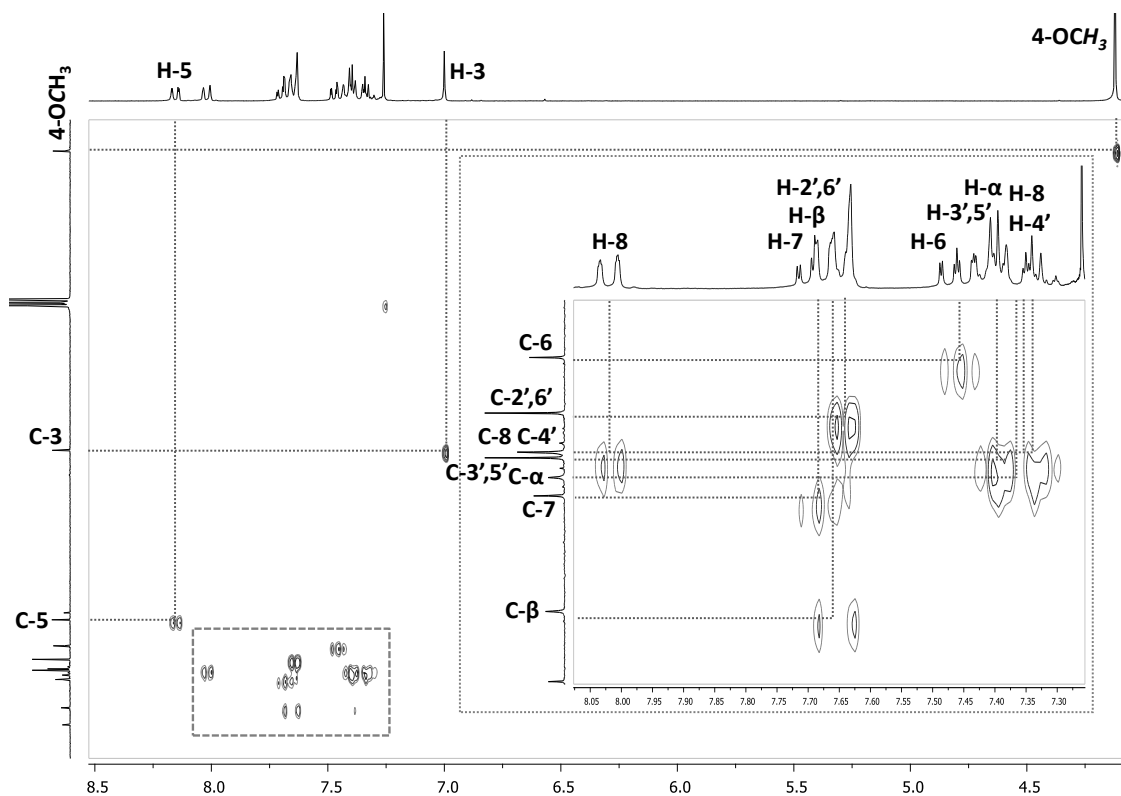


Figura 44. Espectro de HSQC da (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolona (**41a**).

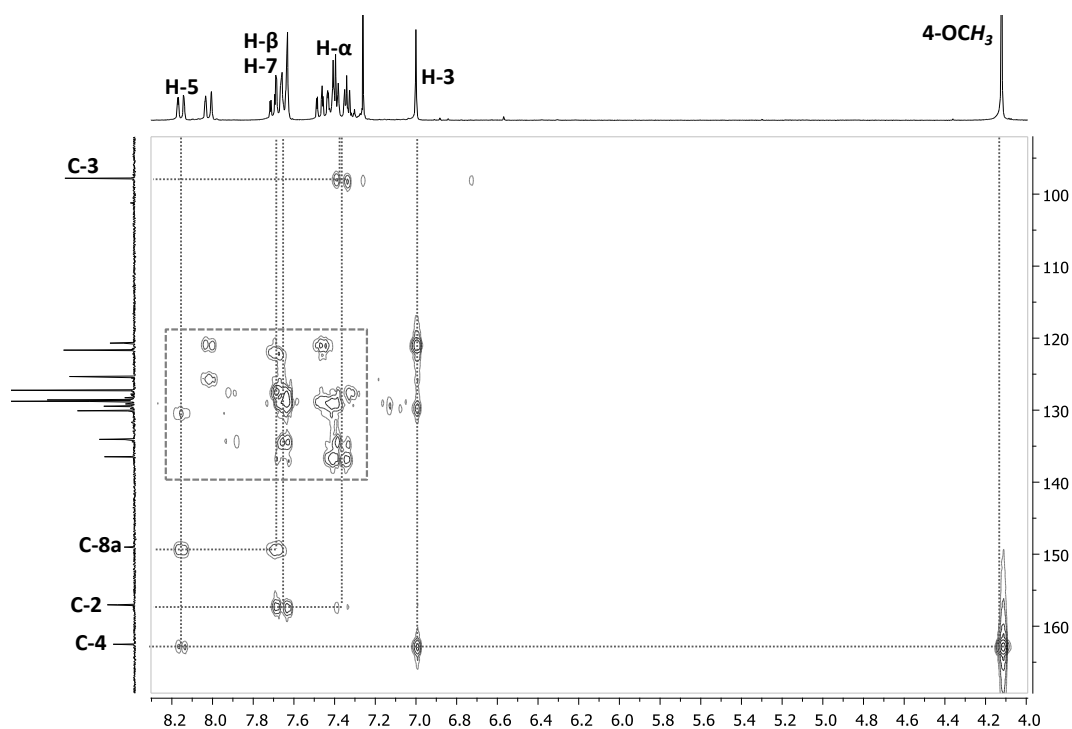


Figura 45. Espectro de HMBC da (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolona (**41a**).

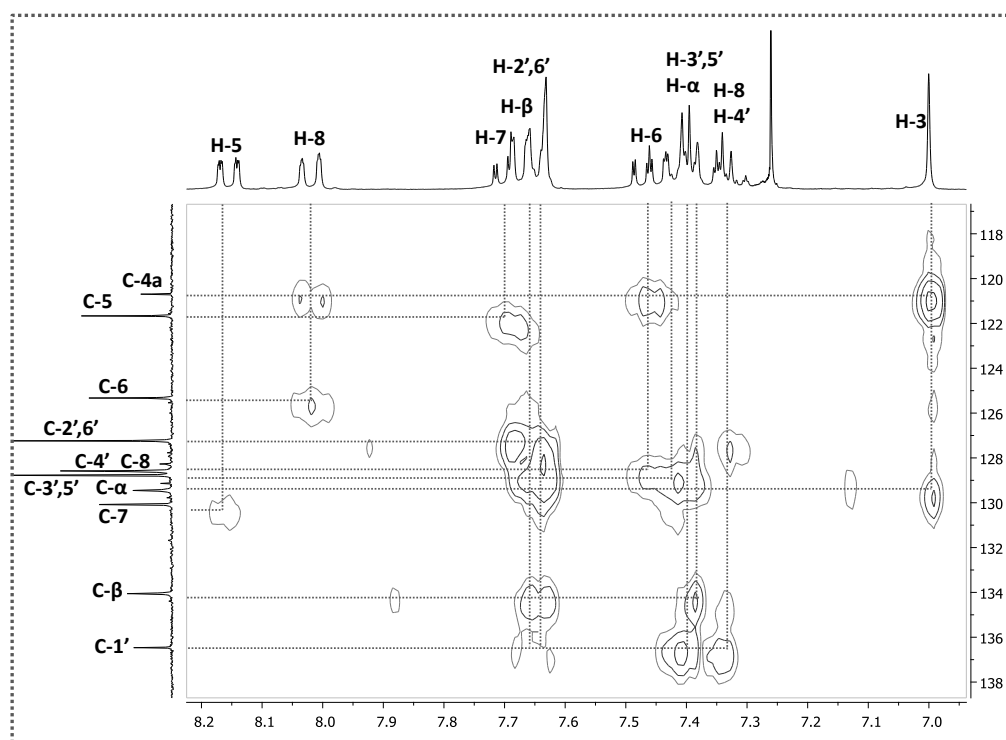


Figura 46. Ampliação do espectro de HMBC da *(E)*-2-estiril-4-metoxiquinolína (**41a**).

Tabela 12. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das (E)-2-estiril-4-metoxiquinolinas **41a-c**.

Composto Sinal	41a	41b	41c
H-3	7,00; s	6,98; s	7,00; s
4-OCH ₃	4,12; s	4,12; s	4,14; s
H-5	8,16; dd J 8,2; 1,1	8,14; dd J 7,6; 1,4	8,20; dd J 8,0; 1,3
H-6	7,46; ddd J 8,2; 8,0; 1,1	7,45; ddd J 7,7; 7,6; 1,1	7,51; ddd J 8,0; 6,8; 1,1
H-7	7,63-7,72; m	7,68; ddd J 8,0; 7,7; 1,4	7,74; ddd J 8,0; 6,8; 1,3
H-8	8,02; d J 8,4	8,00; d J 8,0	8,06; d J 8,0
H- α	7,30-7,41; m	7,24; d J 15,1	7,36; d J 16,3
H- β	7,63-7,72; m	7,63; d J 15,1	7,66; d J 16,3
H-2',6'	7,65; d J 8,0	7,59; d J 8,8	7,60; d J 8,6
H-3',5'	7,30-7,41; m	6,94; d J 8,8	7,41; d J 8,6
H-4'	7,30-7,41; m	---	---
4'-OCH ₃	---	3,85; s	---

Tabela 13. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolininas **41a-c**.

Composto Sinal	41a	41b	43c
C-2	157,0	157,4	156,6
C-3	97,8	97,6	98,0
4-OCH ₃	55,6	55,6	55,6
C-4	162,5	162,4	162,5
C-5	121,7	121,6	121,7
C-6	125,3	125,1	125,4
C-7	130,1	130,7	130,1
C-8	128,6	128,5	128,6
C-8a	149,0	149,0	149,0
C-4a	120,7	120,6	120,7
C- α	129,5	127,3	130,0
C- β	134,1	133,7	132,6
C-1'	136,5	128,2	135,0
C-2',6'	127,2	128,6	129,0
C-3',5'	128,8	114,2	128,3
C-4'	128,6	160,1	134,2
4'-OCH ₃	---	55,3	---

4.6. Caracterização estrutural das acridin-9(10H)-onas

4.6.1. Caracterização estrutural das (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-aril-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-trionas

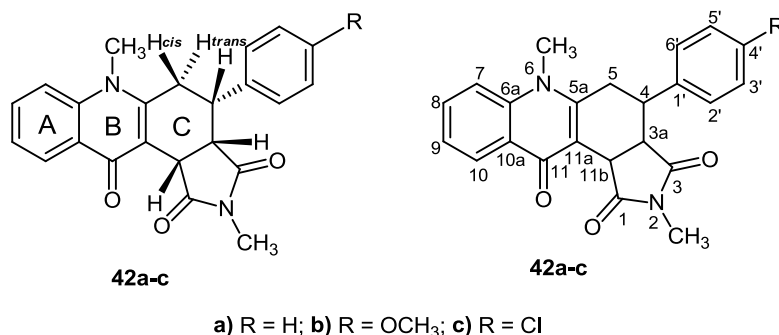


Figura 47. Estrutura e sistema de numeração das (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-aril-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-trionas **42a-c**.

A atribuição das ressonâncias de próton e carbono-13 das (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-aril-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-trionas (**42a-c**) (**Figura 47**) foi realizada com base em experiências de RMN mono e bidimensional (¹H, ¹³C, HSQC, HMBC, NOESY).

As principais características dos espectros de RMN de ¹H das (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-aril-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-trionas (**42a-c**) [como exemplo apresenta-se o da (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-triona (**42a**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 48**)] são a presença: a) a baixos valores de frequência de dois sinais em forma de singuleto devido à ressonância dos prótons dos grupos metilos 2-NCH₃ e 6-NCH₃, a δ 2,76-2,82 e 3,78-3,79 ppm, respectivamente; e b) de um duplete correspondente à ressonância do próton H-11b, a δ 4,99-5,06 ppm devido ao acoplamento vicinal com o próton H-3a, (³J 8,2-8,8 Hz). Este próton é o mais desprotegido dos prótons da zona alifática devido ao efeito desprotetor por anisotropia dos grupos carbonilos C-1 e C-11.

Para o caso da acridin-9(10H)-ona **42b** verifica-se também a baixos valores de frequência (δ 3,79 ppm) um sinal em forma de singuleto devido à ressonância dos prótons do grupo 4'-metoxilo (4'-OCH₃).

Os restantes prótons estão distribuídos na gama de frequências típicas dos prótons alifáticos e aromáticos. Na zona alifática encontram-se as ressonâncias dos prótons:

♦ H-5_{cis} e H-5_{trans} que surgem como duplos dupletos a δ 3,00-3,04 e 3,20-3,24 ppm, respetivamente, devido ao acoplamento geminal $^2J_{H5cis-H5trans}$ 16,2 Hz e ao acoplamento vicinal *cis* $^3J_{H5cis-H4}$ 9,2-10,6 Hz e *trans* $^3J_{H5trans-H4}$ 3,0-3,6 Hz.

♦ H-3a e H-4 que surgem como multipletos a δ 3,41-3,55 e 3,37-3,55 ppm, respetivamente. O próton H-4 sofre o efeito desprotetor por indução do anel 4-arilo e o próton H-3a sofre o efeito desprotetor por indução e por anisotropia do grupo carbonilo C-3.

Na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos encontram-se as ressonâncias dos prótons dos anéis A e do anel 4-arilo. Assim, as ressonâncias dos prótons do anel A:

♦ H-10 e H-8 que surgem na forma de duplo dupletos e duplo duplete de dupletos a δ 8,56-8,57 e 7,69-7,70 ppm, respetivamente. Estes prótons surgem mais desprotegidos que H-7 e H-9 devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo C-11 e para o caso do próton H-10 também devido ao efeito desprotetor por anisotropia do mesmo grupo.

♦ H-7 que surge na forma de duplete a δ 7,51 ppm e H-9 que surge na forma de duplo duplete de dupletos (composto **42a**) ou duplo dupletos a δ 7,41-7,43 ppm. Estes prótons encontram-se mais protegidos que H-8 e H-10 devido ao efeito protetor do par de eletrões não compartilhado do átomo de nitrogénio da posição 6.

Para o anel 4-arilo, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons:

♦ H-2',6' e H-3',5' surgem na forma de dois dupletos intensos ou, para o caso do composto **42a**, como multipletos, a δ 7,13-7,33 e 6,87-7,35 ppm, respetivamente.

♦ H-4' surge como multiplete a δ 7,30-7,35 ppm.

A introdução de substituintes nas posição *para* do anel aromático ligado na posição 4 afeta o desvio químico, essencialmente dos prótons desse anel (**Tabela 14**) comparativamente com a (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirroló[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-triona (**42a**). Assim:

♦ o grupo 4'-metoxilo (4'-OCH₃) tem essencialmente um efeito mesomérico protetor nos prótons *orto* H-3',5' ($\Delta\delta$ -0,43 a -0,48 ppm) e menos acentuado nos prótons H-2',6' ($\Delta\delta$ -0,08 a -0,11 ppm).

♦ o átomo de 4'-cloro não introduz grandes alterações a nível de desvios químicos dos prótons circundantes, proporcionando apenas a proteção dos prótons H-

3',5' ($\Delta\delta$ -0,12 a -0,17 ppm). Isto acontece devido ao efeito dador por ressonância do átomo de cloro.

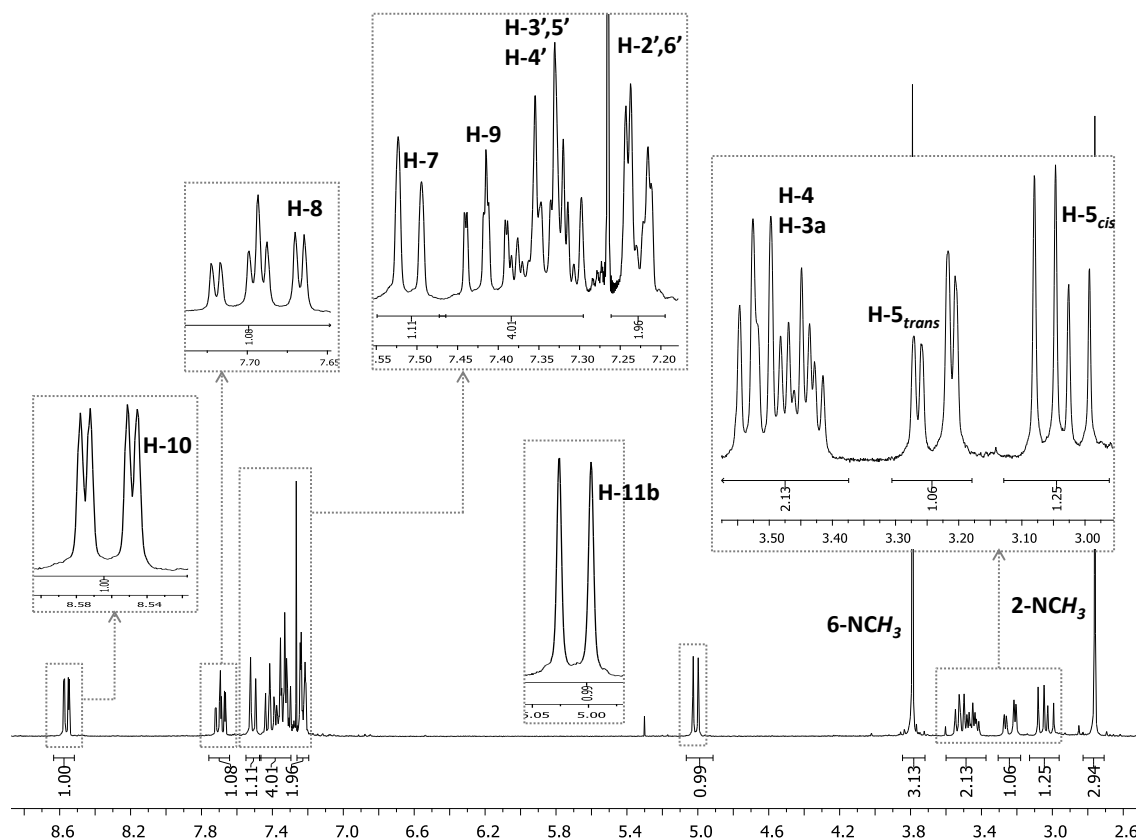


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H da (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrol[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-triona (**42a**).

A principal característica a destacar nos espectros de RMN de ^{13}C das (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-aril-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrol[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-trionas (**42a-c**) [como exemplo apresenta-se o da (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrol[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-triona (**42a**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 49**)] é a presença a elevados valores de frequências de três sinais correspondentes aos carbonos carbonílicos C-1 e C-3 (δ 175,78-176,5 ppm) e C-11 (δ 175,5-176,3 ppm).

A ressonância dos restantes carbonos surge em toda a gama de frequências do espectro e para o assinalamento dos carbonos protonados recorreu-se ao espectro bidimensional de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo apresenta-se o da (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-fenil-3,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrol[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-triona (**42a**) e as respetivas correlações (**Figuras 50 e 51**)]. Destacam-se na zona alifática dos espectros os carbonos C-3a e C-11b (δ 44,3-44,4 e 39,1 ppm,

respetivamente) que surgem mais desprotegidos do que C-5 (δ 30,0-30,7 ppm), devido ao efeito mesomérico desprotetor dos grupos carbonilos C-3 e C-1. Também se destacam no anel A os carbonos C-8 e C-10 a δ 132,4-132,5 e 127,4-127,5 ppm, respetivamente. Estes carbonos estão mais desprotegidos do que C-7 e C-9 (δ 115,2 e 123,7-123,8 ppm, respetivamente) devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo C-11. A proteção dos carbonos C-7 e C-9 é devida ao efeito protetor do par de eletrões não compartilhado do átomo de nitrogénio.

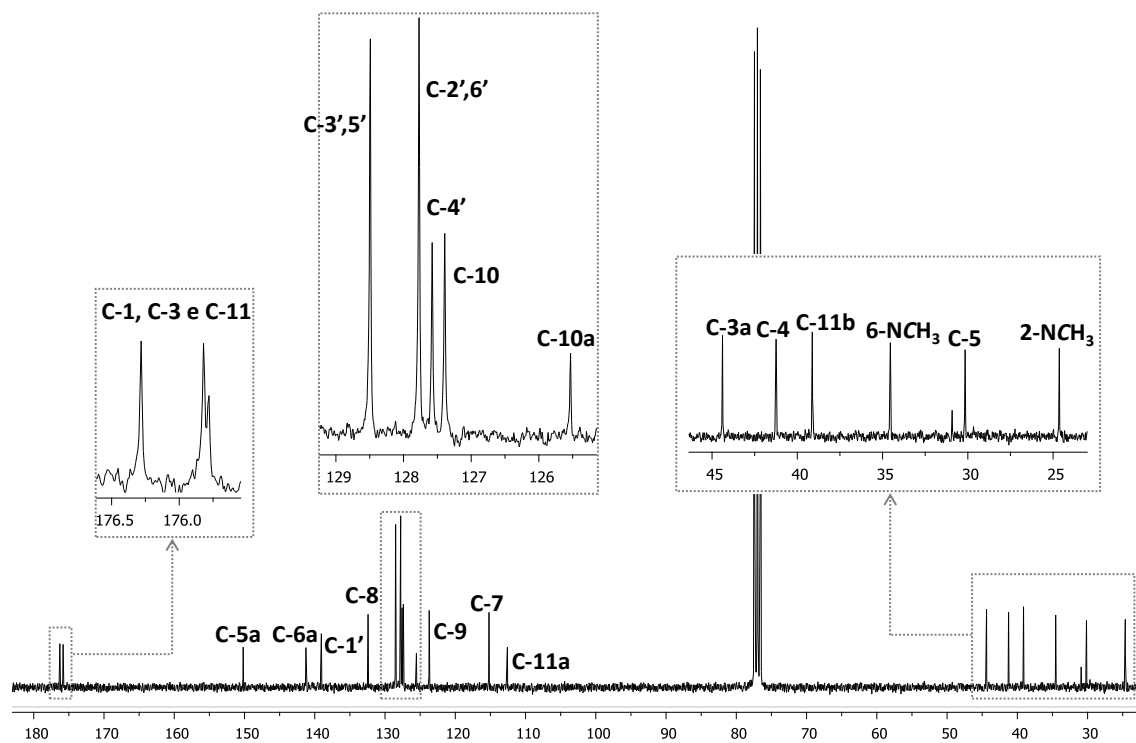


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C da ($3aR^*$, $4R^*$, $11bR^*$)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirroló[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-triona (**42a**).

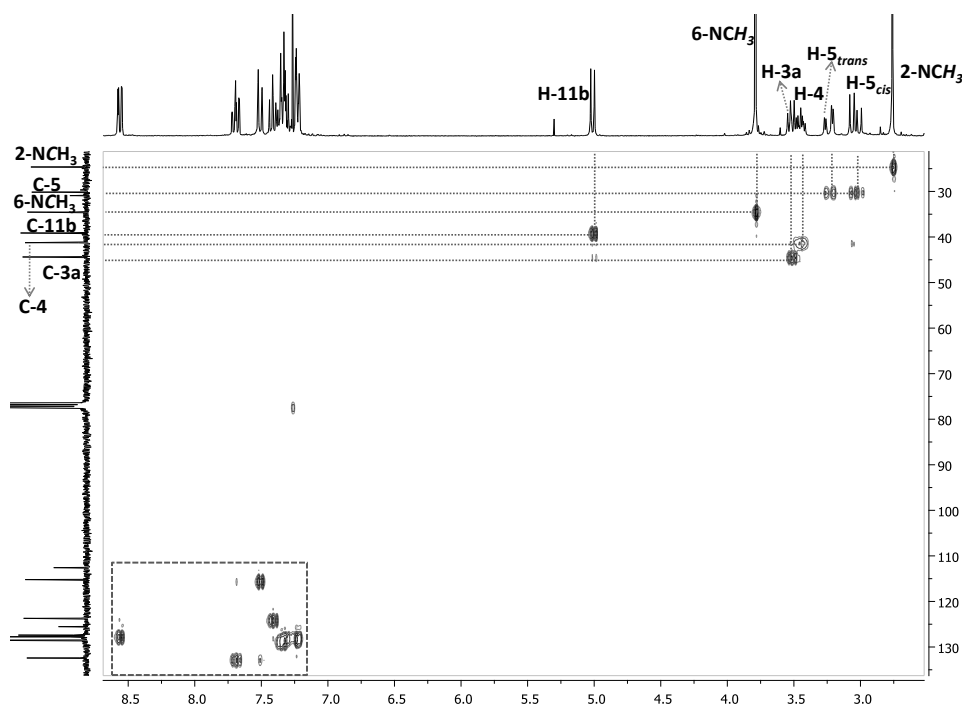


Figura 50. Espectro de HSQC da (3a*R**, 4*R**, 11b*R**)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3a*H*)-triona (**42a**).

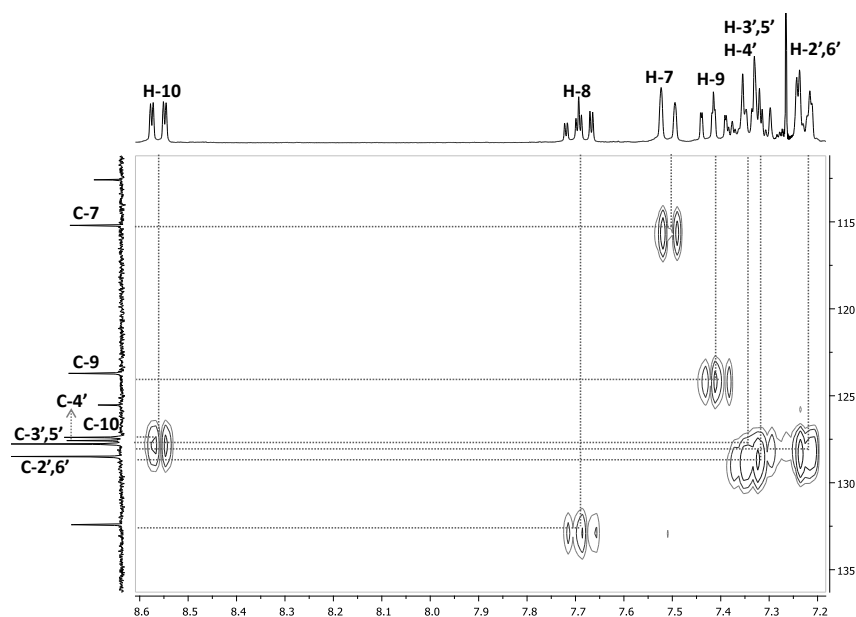


Figura 51. Ampliação do espectro de HSQC da (3a*R**, 4*R**, 11b*R**)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3a*H*)-triona (**42a**).

A identificação dos restantes carbonos foi realizada recorrendo à análise das conectividades encontradas no espectro bidimensional de HMBC [como exemplo apresenta-se o da (3a*R**, 4*R**, 11b*R**)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1*H*-

pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3*aH*)-triona (**42a**) e as respectivas conectividades (Figuras 52 e 53)].

A introdução de substituintes nas posição *para* do anel 4-*arilo* afeta o desvio químico, essencialmente dos carbonos do anel (Tabela 15), comparativamente com a acridona **42a**. Assim:

♦ o grupo 4'-OCH₃ tem um efeito mesomérico protetor nos carbonos *orto* C-3',5' ($\Delta\delta$ -13,9 ppm) e no carbono C-1' ($\Delta\delta$ -8,2 ppm), e tem um efeito desprotetor no carbono C-4' devido a este estar diretamente ligado ao átomo de oxigénio ($\Delta\delta$ +31,3 ppm).

♦ o átomo de 4'-cloro tem um efeito desprotetor por indução no carbono C-4' ($\Delta\delta$ +5,8 ppm) e de menor intensidade nos carbonos *orto* C-3',5' ($\Delta\delta$ +2,4 ppm), e tem um efeito mesomérico protetor no carbono C-1' ($\Delta\delta$ -1,5 ppm).

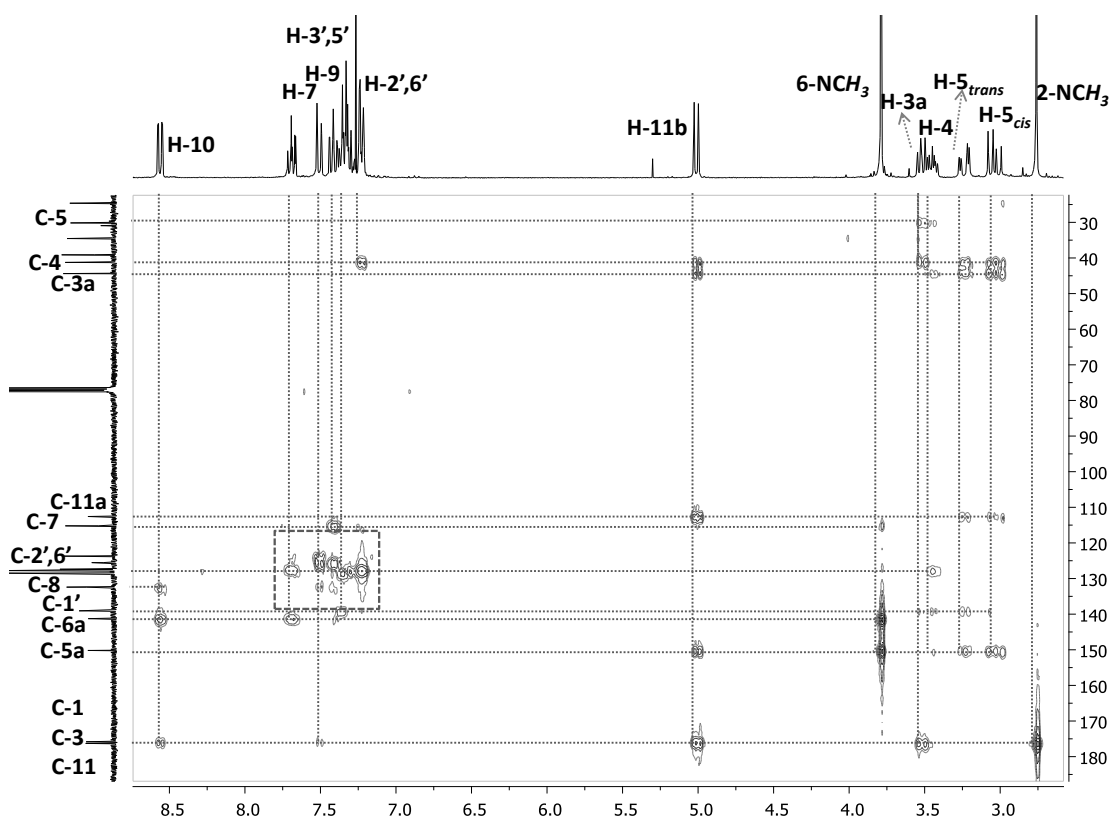


Figura 52. Espectro de HMBC da (3*aR**, 4*R**, 11*bR**)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11*b*-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3*aH*)-triona (**42a**).

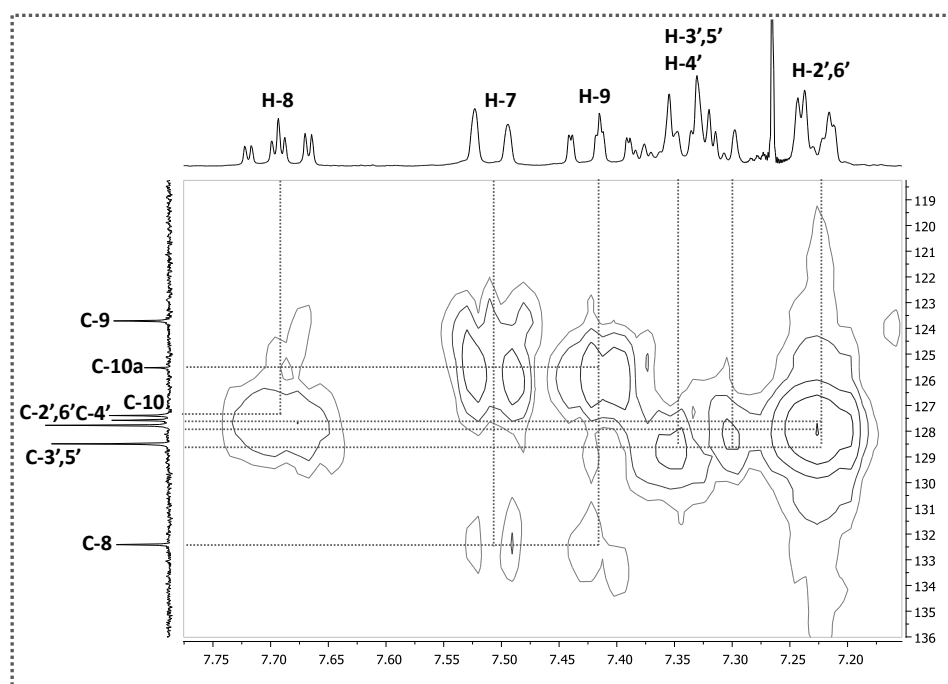


Figura 53. Ampliação do espectro de HMBC da (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-triona (**42a**).

Foram também realizados estudos de NOESY no sentido de determinar o arranjo espacial da estrutura deste tipo de compostos. Assim, a presença de intensos picos de correlação NOE entre sinais do próton H-4 com os prótons H-5_{cis}, H-11b e H-3a e por outro lado a presença de picos de correlação NOE entre os sinais do próton H-5_{trans} com os prótons H-2',6' permitiram determinar o arranjo espacial representado na **Figura 54**.

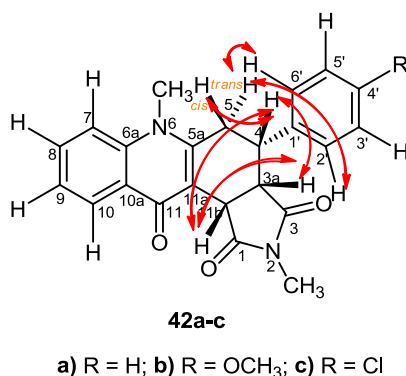
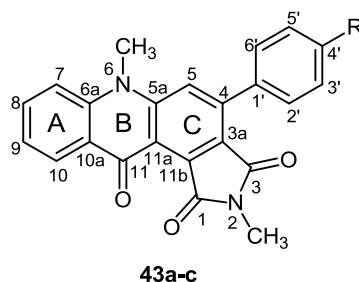


Figura 54. Efeitos NOE observados no espectro de NOESY das (3aR*, 4R*, 11bR*)-4-aryl-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-trionas (**42a-c**).

4.6.2. Caracterização estrutural das 4-*aril*-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas



a) R = H; b) R = OCH₃; c) R = Cl

Figura 55. Estrutura e sistema de numeração das 4-*aril*-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas **43a-c**.

A principal característica dos espectros de RMN ¹H das 4-*aril*-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas **43a-c** (**Figura 55**) [a título de exemplo apresenta-se o da 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-triona (**43c**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 56**)] é a presença a baixos valores de frequência de dois sinais em forma de singuleto a δ 3,17-3,18 e 3,94-3,96 ppm, devidos à ressonância dos prótons dos grupos metilo 2-NCH₃ e 6-NCH₃, respetivamente. No caso do composto **43b** também é visível um sinal a baixos valores de frequência, δ 3,91 ppm, correspondente à ressonância dos prótons do grupo 4'-OCH₃. Destaca-se também um sinal em forma de singuleto a δ 7,58-7,63 ppm correspondente à ressonância do próton H-5.

Os restantes prótons estão distribuídos na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos e são bastante similares aos espectros de RMN de ¹H dos compostos **42a-c**.

A introdução do grupo metoxilo na posição *para* do grupo arilo (4'-OCH₃) afeta o desvio químico, essencialmente dos prótons *orto* do anel (**Tabela 14**) comparativamente com a 4-fenil-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-triona (**43a**). O grupo 4'-OCH₃ tem um efeito protetor nos prótons H-3',5' ($\Delta\delta$ -0,46 a -0,49 ppm).

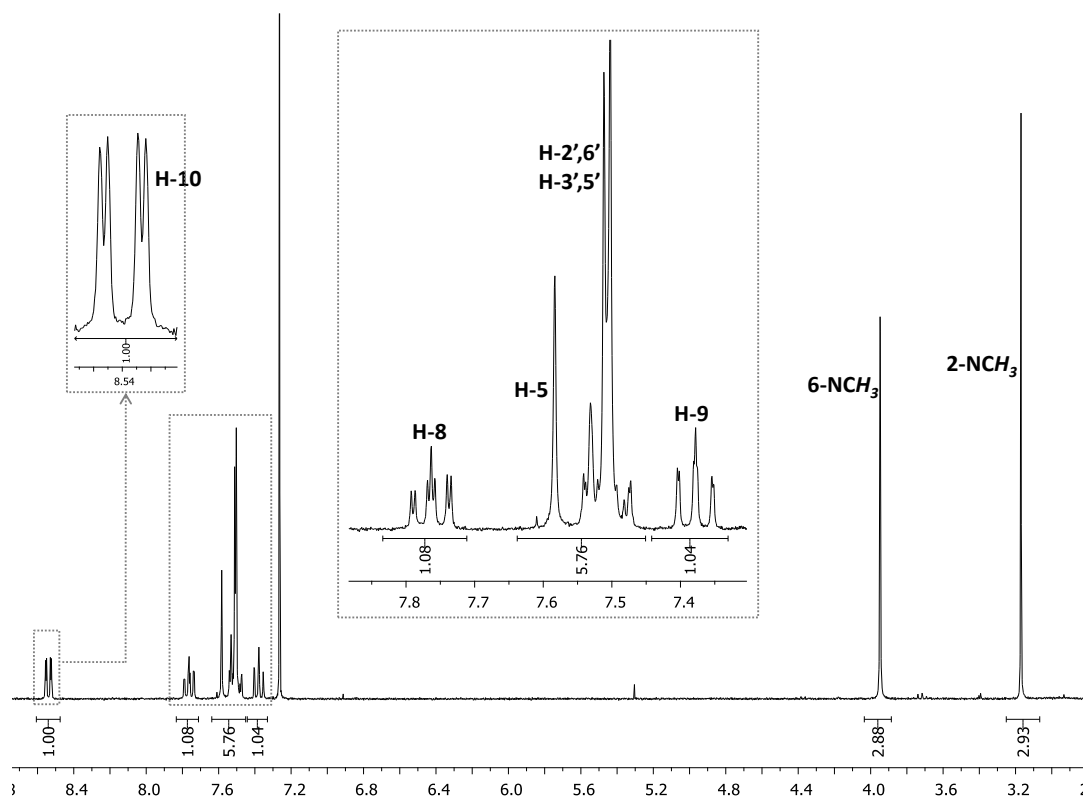


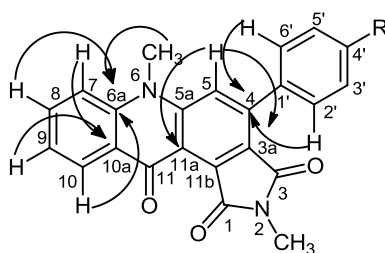
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H da 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,6H)-triona (**43c**).

As principais características dos espectros de RMN de ^{13}C das 4-aril-2,6-dimetil-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,6H)-trionas **43a-c** [como exemplo apresenta-se o da 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1H-pirrólo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,6H)-triona (**43c**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 58**)] são a presença de: a) dois sinais a baixos valores de frequência, δ 24,3 e 35,4-35,5 ppm, correspondentes à ressonância dos carbonos dos grupos metilos 2-NCH₃ e 6-NCH₃, respectivamente; e b) a presença a elevados valores de frequência de três sinais correspondentes à ressonância dos carbonos carbonílicos C-1, C-3 e C-11 a δ 165,0-166,8 ppm, 165,0-167,1 e 176,0-176,2 ppm, respetivamente, atribuídos com base na análise do espectro de RMN de HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$). No caso de **43b**, verifica-se a presença de um sinal a baixos valores de frequência (δ 55,4 ppm) correspondente à ressonância do carbono do grupo 4'-OCH₃.

Os carbonos ligados a protões foram atribuídos com o auxílio dos espectros de RMN de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$). Assim, foram identificados os carbonos C-10 e C-9 a δ 128,3 e 122,8-122,9 ppm, respetivamente, C-7 e C-9 a δ 114,8-114,9 e 122,8-122,9 ppm, respetivamente, C-5 a δ 121,2-121,5 ppm, C-2',6' e C-3',5' a δ 129,3-130,8 e 113,6-

128,4 ppm, respetivamente, como dois sinais de grande intensidade e C-4' a δ 129,1-160,4 ppm.

Os restantes carbonos foram atribuídos com base na análise das conectividades apresentadas no espectro bidimensional HMBC ($^3J_{1H/13C}$) (**Figura 57**). Assim foram identificados: C-6a a δ 142,0-142,1 ppm, C-5a a δ 146,7 ppm, que surgem a elevados valores de frequência devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo C-11. Também foram identificados C-3a e C-11a a δ 123,1-123,5 e 118,6-118,9 ppm, respetivamente, C-10a a δ 124,9-125,0 pmm, C-4 a δ 142,4-143,8 ppm, C-1' a δ 128,6-136,5 ppm e C-4' a δ 135,4-160,4 ppm. A identificação do carbono C-11b foi feita por exclusão e surge a δ 134,9-135,0 ppm.



43a-c

a) R = H; b) R = OCH₃; c) R = Cl

Figura 57. Principais conectividades dos espectros de HMBC das acridin-9(10*H*)-onas **43a-c**.

A presença de um substituinte na posição *para* do grupo arilo altera os desvios dos carbonos de uma forma bastante similar à discutida para as acridin-9(10*H*)-onas **42a-c** (**Tabela 15**).

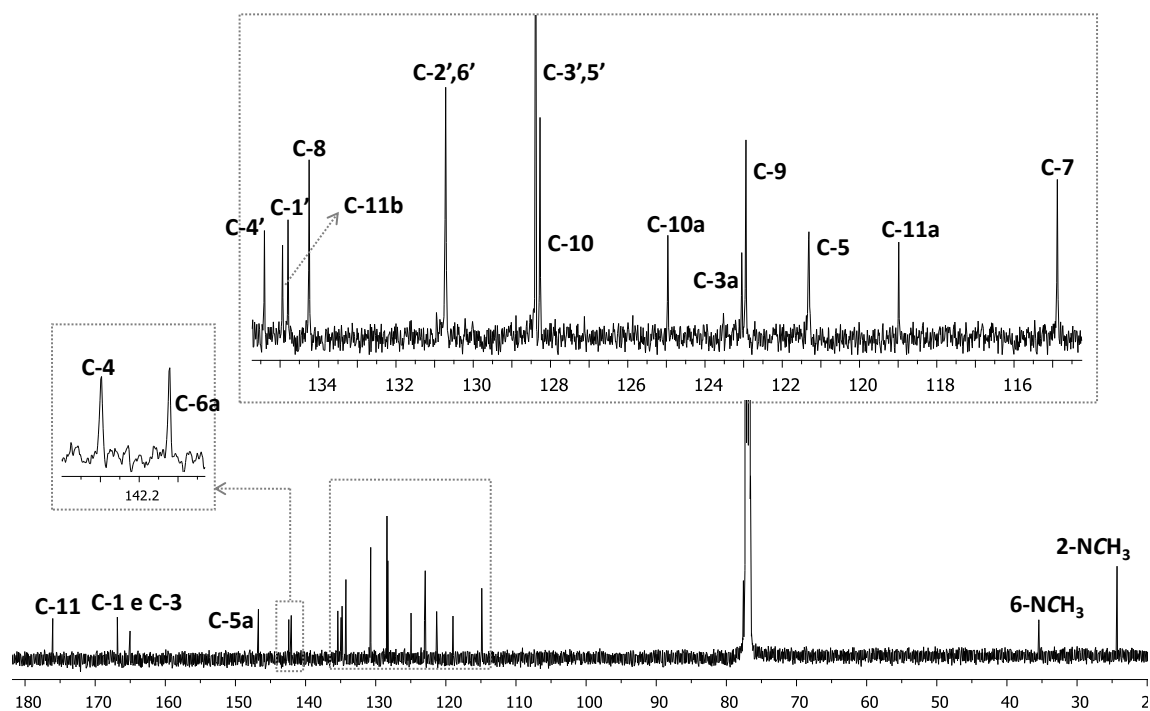


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C da 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1H-pirrolo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,6H)-triona (43a).

Tabela 14. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das acridin-9(10*H*)-onas **42a-c** e **43a-c**.

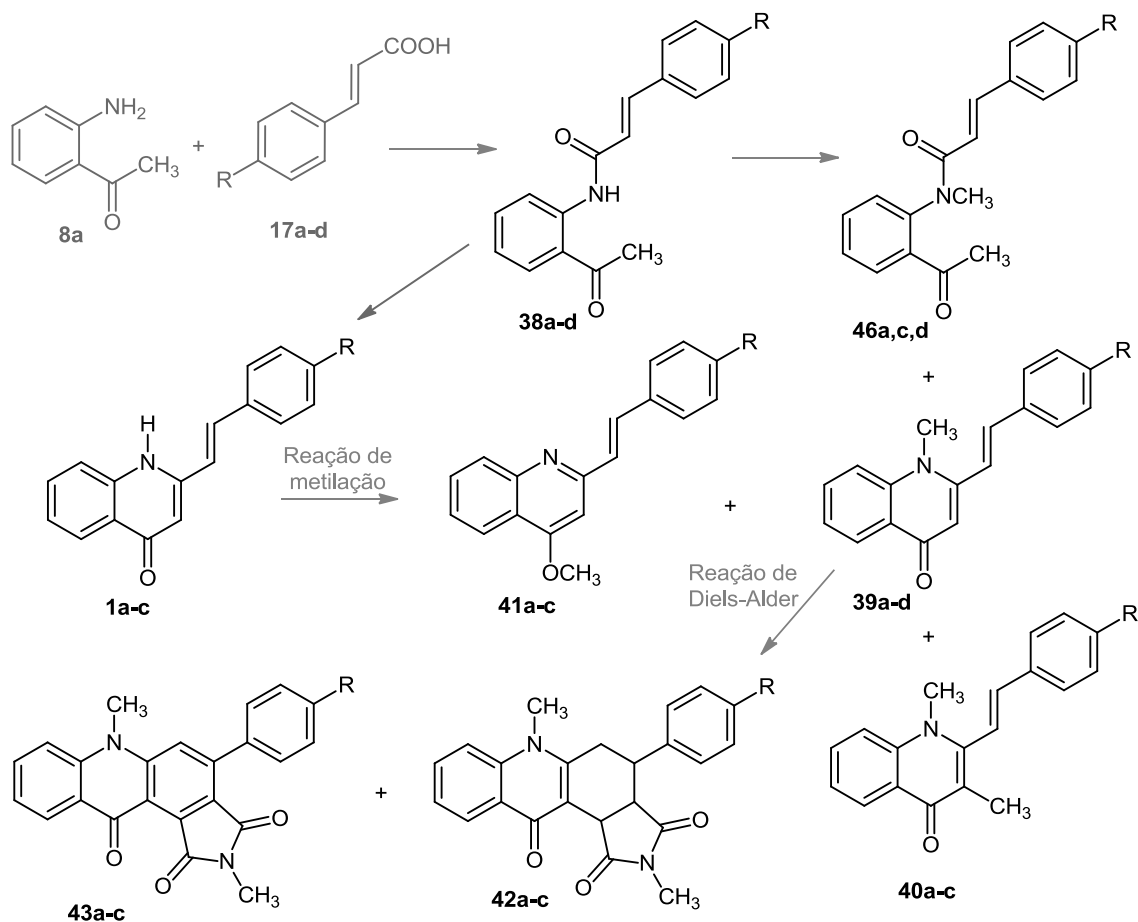
Composto Sinal	42a	42b	42c	43a	43b	43c
2-NCH₃	2,76; s	2,77; s	2,82; s	3,18; s	3,18; s	3,17; s
H-3a	3,41-3,55; m	3,42-3,51; m	3,49-3,54; m	---	---	---
H-4	3,41-3,55; m	3,42-3,51; m	3,37-4,43; m	---	---	---
H-5_{cis}	3,04; dd <i>J</i> 16,2; 10,0	3,02; dd <i>J</i> 16,2; 9,2	3,00; dd <i>J</i> 16,2; 10,6	---	---	---
H-5_{trans}/H-5	3,24; dd <i>J</i> 16,2; 3,6	3,21; dd <i>J</i> 16,2; 3,0	3,20; dd <i>J</i> 16,2; 3,3	7,63; s	7,60; s	7,58; s
6-NCH₃	3,79; s	3,78; s	3,79; s	3,96; s	3,94; s	3,95; s
H-7	7,51; d <i>J</i> 8,2	7,51; d <i>J</i> 8,3	7,51; d <i>J</i> 8,2	7,51-7,54; m	7,51-7,61; m	7,47-7,54; m
H-8	7,69; ddd <i>J</i> 8,2; 7,7; 1,7	7,70; ddd <i>J</i> 8,3; 7,8; 1,6	7,70; ddd <i>J</i> 8,2; 7,7; 1,6	7,77; ddd <i>J</i> 7,8; 7,6; 1,6	7,75; ddd <i>J</i> 7,8; 7,5; 1,6	7,77; ddd <i>J</i> 8,6; 7,9; 1,5
H-9	7,41; ddd <i>J</i> 7,8; 7,7; 0,7	7,43; dd <i>J</i> 7,8; 7,7	7,43; dd <i>J</i> 7,8; 7,7	7,38; dd <i>J</i> 7,9; 7,6	7,36; dd <i>J</i> 8,0; 7,5	7,38; dd <i>J</i> 7,9; 7,7
H-10	8,56; dd <i>J</i> 7,8; 1,7	8,57; dd <i>J</i> 7,7; 1,6	8,57; dd <i>J</i> 7,8; 1,6	8,56; dd <i>J</i> 7,9; 1,6	8,54; dd <i>J</i> 8,0; 1,6	8,55; dd <i>J</i> 7,7; 1,5
H-11b	5,01; d <i>J</i> 8,6	4,99; d <i>J</i> 8,2	5,06; d <i>J</i> 8,8	---	---	---
H-2',6'	7,21-7,24; m	7,13; d <i>J</i> 8,7	7,33; d <i>J</i> 8,5	7,57-7,61; m	7,51-7,61; m	7,47-7,54; m
H-3',5'	7,30-7,35; m	6,87; d <i>J</i> 8,7	7,18; d <i>J</i> 8,5	7,51-7,54; m	7,05; d <i>J</i> 8,8	7,47-7,54; m
H-4'	7,30-7,35; m	---	---	7,57-7,61; m	---	---
4'-OCH₃	---	3,79; s	---	---	3,91; s	---

Tabela 15. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das acridin-9(10H)-onas **42a-c** e **43a-c**.

Composto Sinal	42a	42b	42c	43a	43b	43c
C-1	175,82 ou 175,78 ou 176,3	175,8 ou 176,5	175,8 ou 176,1	165,2	166,8	165,0 ou 166,8
2-NCH₃	24,6	24,7	24,8	24,3	24,3	24,3
C-3	175,82 ou 175,78 ou 176,3	175,8 ou 176,5	175,8 ou 176,1	166,9	167,1	165,0 ou 166,8
C-3a	44,4	44,4	44,3	123,5	123,1	123,1
C-4	41,2	40,6	40,9	143,8	143,6	142,4
C-5	30,2	30,7	30,0	121,5	121,2	121,3
C-5a	150,2	150,2	149,8	146,7	146,7	146,7
6-NCH₃	34,6	34,6	34,6	35,4	35,4	35,5
C-6a	141,3	141,3	141,3	142,1	142,1	142,0
C-7	115,2	115,2	115,2	114,8	114,8	114,9
C-8	132,4	132,4	132,5	134,2	134,1	134,2
C-9	123,7	123,8	123,8	122,8	122,8	122,9
C-10	127,4	127,5	127,5	128,3	128,3	128,3
C-10a	125,5	125,6	125,6	125,0	124,9	125,0
C-11	175,82 ou 175,78 ou 176,3	175,8	175,5	176,2	176,2	176,0
C-11a	112,6	112,6	112,6	118,9	118,6	118,9
C-11b	39,1	39,1	39,1	134,9	135,0	134,9
C-1'	139,1	130,9	137,6	136,5	128,6	134,8
C-2',6'	127,8	128,9	128,7	129,3	130,8	130,7
C-3',5'	128,5	113,9	129,2	128,1	113,6	128,4
C-4'	127,6	158,9	133,4	129,1	160,4	135,4
4'-OCH₃	---	55,2	---	---	55,4	---

5. CONCLUSÕES

As (*E*)-estirilquinolin-4-(1*H*)-onas **1a-c** foram sintetizadas em bons rendimentos, tanto em condições de aquecimento clássico como usando radiação micro-ondas, a partir da ciclização intramolecular das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-c** que foram obtidas através da reação da 2'-aminoacetofenona com derivados do ácido cinâmico (**Esquema 26**). A utilização das novas (*E*)-estirilquinolin-4-(1*H*)-onas **1a-c** em reações de Diels-Alder, implicou a necessidade de proteger o grupo amina destes compostos. A reação de metilação das (*E*)-estirilquinolin-4-(1*H*)-onas **1a-c** conduziu a problemas de regioseletividade obtendo-se não só os derivados *N*-metilados, as (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4-(1*H*)-onas **39a-c**, como os derivados *O*-metilados **41a-c**. Um estudo exaustivo das condições de metilação das quinolonas **1a-c** permitiu otimizar a reação de proteção, levando à formação do produto pretendido **39a-c** como produto maioritário, no entanto, a presença do composto *O*-metilado como produto secundário foi sempre uma constante (**Esquema 26**). Assim, a alteração de estratégia levou à síntese das quinolonas metiladas **39a-c** em melhores rendimentos através de reação de metilação das 3-arilacrilamidas **38a-c** seguida da sua ciclização *in situ* (**Esquema 26**). É necessário referir que a (*E*)-2-(4-nitroestiril)-1-metilquinolin-4-(1*H*)-ona (**39d**) foi apenas sintetizada através deste método, não sendo possível a sua síntese como quinolona desprotegida. O estudo das reações de proteção foi efetuado também sob irradiação com micro-ondas. Esta tecnologia conduziu a menores tempos de reação, no entanto, levou, em alguns casos, à diminuição dos rendimentos dos produtos obtidos. As (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4-(1*H*)-onas (**39a-c**) foram utilizadas em reações de Diels-Alder, afim de verificar a reatividade destes compostos como dienos na presença da *N*-metilmaleimida como dienófilo, levando à síntese das acridonas **42a-c** e **43a-c** (**Esquema 26**). Pode-se concluir que estes compostos **39a-c** são moderadamente reativos e as acridonas **42a-c** e **43a-c** foram obtidas em rendimentos moderados. Neste estudo, foram utilizadas várias condições de reação que englobaram a escolha de solventes, temperaturas, tempos de reação, aplicação de irradiação com micro-ondas com e sem solvente, catalisadores de ácidos de Lewis e utilização de outros dienófilos (DEAD, DMAD e o 2,3-di-hidrofurano). A aplicação de uma temperatura 180°C à mistura de reação da cicloadição, assim como a utilização de ácidos de Lewis, levaram à síntese direta dos compostos **43a-c**, proporcionando a oxidação *in situ* dos adutos **42a-c**. A baixa reatividade das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4-(1*H*)-onas (**39a-c**) como dienos em reações de Diels-Alder poderá ser justificada pela presença do grupo carbonilo na molécula, tornando-a deficiente em eletrões.



a) R = H; b) R = OCH₃; c) R = Cl; d) R = NO₂

Esquema 26. Esquema geral de síntese dos compostos desenvolvidos no capítulo 1.

6. BIBLIOGRAFIA

- ¹ C. P. Jones, K. W. Anderson, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7968.
- ² (a) Y. M. Lin, Y. Zhou, M. T. Flavin, L. M. Zhou *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2795; (b) J. B. Harborne, C. A. Williams *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 310; (c) B. A. Schutz, A. D. Wright, T. Rali, O. Sticher *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1273.
- ³ (a) J. P. Michael *J. Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 605; (b) F. Sondheimer, A. Meisels *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 762.
- ⁴ G. M. Coppola *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 727.
- ⁵ Y.-Y. Lai, L.-J. Huang, K.-H. Lee, Z. Xiao, K. F. Bastow, T. Yamori, S.-C. Kuo *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 265.
- ⁶ (a) Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Nakanishi, P. Nampoothiri, E. Hamel, A. Brossi, K.-H. Lee *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2891; (b) Y. Xia, Z.-Y. Yang, M.-J. Hour, S.-C. Kuo, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Nakanishi, P. Nampoothiri, T. Hackl, E. Hamel, K.-H. Lee *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1193; (c) Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, T. Hackl, E. Hamel, A. Mauger, J.-H. Wu, K.-H. Lee *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3932.
- ⁷ S. Nakamura, M. Kozuka, K. F. Bastow, H. Tokuda, H. Nishino, M. Suzuki, J. Tatsuzaki, S. L. M. Natschke, S.-C. Kuo, K.-H. Lee *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4396.
- ⁸ Z. Sui, V. N. Nguyen, J. Altom, J. Fernandez, J. J. Hilliard, J. I. Bernstein, J. F. Barrett, K. A. Ohemeng *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 381.
- ⁹ (a) G. Manfroni, B. Gatto, O. Tabarrini, S. Sabatini, V. Cecchetti, G. Giaretta, C. Parolin, C. Del Vecchio, A. Calistri, M. Palumbo, A. Fravolini *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 714; (b) R. W. Winter, J. X. Kelly, M. J. Smilkstein, R. Dodean, D. Hinrichs, M. K. Riscoe *Exp. Parasitol.* **2008**, *118*, 487; (c) M. Hadjeri, E.-L. Peiller, C. Beney, N. Deka, M. A. Lawson, C. Dumontet, A. Boumendjel *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4964; (d) L.-J. Huang, M.-C. Hsieh, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1657.
- ¹⁰ (a) L. Yang, L. Qiao, D. Xie, Y. Yuan, N. Chen, J. Dai, S. Guo *Phytochem.* **2012**, *76*, 92; (b) Y. S. Yoon, M. K. Lee, S. H. Sung, Y. C. Kim *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 290; (c) H.

Gerwick *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 252; (d) W. H. Gerwick, A. Lopez, G. D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz, A. Baez, W. H. Gerwick, A. Lopez, G. D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz, A. Baez *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1979.

¹¹ (a) F. Peixoto, A. I. R. N. A. Barros, A. M. S. Silva *Biochem. Mol. Toxicol.* **2002**, 16, 220; (b) N. Desideri, C. Conti, P. Mastromarino, F. Mastropalo *Antiviral Chem. Chemother.* **2000**, 11, 373; (c) W. A. Price, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *Heterocycles* **1993**, 36, 2601.

¹² A. Gomes, E. Fernandes, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, C. M. M. Santos, J. A. S. Cavaleiro, J. L. F. C. Lima *Biochem. Pharmacol.* **2009**, 78, 171.

¹³ P. Filipe, A. M. S. Silva, P. Morliere, C. M. Brito, L. K. Patterson, G. L. Hug, J. N. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J. C. Maziere, J. P. Freitas, R. Santos *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 67, 2207.

¹⁴ (a) E. Fernandes, M. Carvalho, F. Carvalho, A. M. S. Silva, C. M. M. Santos, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, M. L. Bastos *Arch. Toxicol.* **2003**, 77, 500; (b) E. Fernandes, F. Carvalho, A. M. S. Silva, C. M. M. Santos, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, M. L. Bastos *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2002**, 17, 45.

¹⁵ (a) D. A. P. Camps, Quinolinol Synthesis. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, J. J. Li, E. J. Corey Eds.; (b) Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, **2005**; p. 386.

¹⁶ J. J. Li, Conrad-Limpach Reaction in *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 2nd ed.; Springer-Verlag: Berlin, **2003**; p. 81.

¹⁷ S. Niementowski *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 1394.

¹⁸ C. Pain, S. Célanire, G. Guillaumet, B. Joseph *Tetrahedron* **2003**, 59, 9627.

¹⁹ V. V. R. Rao, C. Wentrup *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1232.

²⁰ H. Takami, N. Kishibayashi, A. Ishiix, T. Kumazawa *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 2441.

²¹ A. Fürstner, D. N. Jumbam *Tetrahedron* **1992**, 48, 5991.

- ²² R. P. Frutos, N. Haddad, I. N. Houpis, M. Johnson, L. L. Smith-Keenan, V. Fuchs, N. K. Yee, V. Farina, A.-M. Faucher, C. Brochu, B. Haché, J.-S. Duceppe, P. Beaulieu *Synthesis* **2006**, 2563.
- ²³ (a) V. T. Bandurco, C. F. Schwender, S. C. Bell, D. W. Combs, R. M. Kanojia, S. D. Levin, D. M. Mulvey, M. A. Appolina, M. S. Reed, E. A. Malloy, R. Falotico, J. B. Moore, A. J. Tobia *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1421; (b) J. C. E. Simpson, C. M. Atkinson, K. Schofield, O. Stephenson *J. Chem. Soc.* **1945**, 646.
- ²⁴ M. J. Mphahlele, A. M. El-Nahas *J. Mol. Struct.* **2004**, 688, 129.
- ²⁵ S. Chandrasekhar, K. Vijeender, C. Sridhar *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4935.
- ²⁶ D. Ding, X. Li, X. Wang, Y. Du, J. Shen *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6997.
- ²⁷ M. Hadjeri, A. M. Mariotte, A. Boumendjel *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1352.
- ²⁸ C. Beney, M. Hadjeri, A.-M. Mariotte, A. Boumendjel *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7037.
- ²⁹ S. Torii, H. Okumoto, L. H. Xu, M. Sadakane, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, V. N. Kalinin *Tetrahedron* **1993**, 49, 6773.
- ³⁰ A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5215.
- ³¹ S. Tollari, S. Cenini, F. Ragaini, L. Cassar *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1741.
- ³² (a) A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai, T. Patonay *Arkivoc* **2004**, 7, 106; (b) C. M. M. Santos, *Tese de Mestrado: "Síntese e avaliação da actividade antioxidante de 2-estirilcromonas"*, Universidade de Aveiro, **2000**, p. 9; (c) A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, H. R. Tavares, J. A. S. Cavaleiro, M. L. Jimeno, J. Elguero *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2031; (d) D. C. G. A. Pinto, *Tese de Doutoramento: "2-Estirilcromonas: síntese, caracterização estrutural e transformações em pirazóis"*, Universidade de Aveiro, **1996**, p. 10.
- ³³ H. S. Mahal, K. Venkataraman *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767.
- ³⁴ (a) A. I. R. N. A. Barros, A. M. S. Silva *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 885; (b) C. M. M. Santos, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4575; (c) D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *New J. Chem.* **2000**, 24, 85.

- ³⁵ M. J. Mphahlele, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 1.
- ³⁶ T.-C. Ko, M.-J. Hour, J.-C. Lien, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo, L.-J. Huang *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 279.
- ³⁷ (a) K. O. Hessian, B. L. Flynn. *Org. Lett.* **2006**, 8, 243; (b) M. J. Mphahlele, M. S. Nwamadi, P. J. Mabeta *Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 255; (c) E. J. Niedzinski, M. R. Lashley, M. H. Nantz *Heterocycles* **2001**, 55, 623; (d) J. Koyama, I. Toyokuni, K. Tagahara *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1038; (e) S. C. Kuo, H. Z. Lee, J. P. Juang, Y. T. Lin, T. S. Wu, J. J. Chang, D. Lednicer, K. D. Paull, C. M. Lin, E. Hamel, K. H. Lee *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1146.
- ³⁸ R. Somanathan, K. M. Smith *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 1077.
- ³⁹ S. C. Shim, S. A. Chae, D. Y. Lee, H. S. Lim, V. N. Kalinin *J. Kor. Chem. Soc.* **1994**, 38, 774.
- ⁴⁰ (a) L. Strekowski, R. L. Wydra, M. T. Cegla, A. Czarny, D. B. Harden, S. E. Patterson, M. A. Battiste, J. M. Coxon *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4777; (b) L. Janda, J. Nguyen, S. E. Patterson, L. Strekowski *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1753.
- ⁴¹ (a) M. J. Mphahlele *J. Chem. Res.* **2002**, 196; (b) M. J. Mphahlele, M. A. Fernandes, H. Ottosson, A. M. El-Nahas, S. M. Ndlovu, H. M. Sithole, B. S. Dladla, D. J. De Waal *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **2002**, 2159.
- ⁴² A. L. Skaltsounis, S. Mitaku, F. Tillequin “*The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*”, Ed. G. A. Cordell, Academic Press, New York, **2000**, Vol. 54, p. 259-395.
- ⁴³ S. Gibbons, L. Craven, C. Dunlop, A. I. Gray, T. G. Hartley, P. G. Waterman *Phytochemistry* **1997**, 44, 1109.
- ⁴⁴ G. K. Hughes, F. N. Lahey, J. R. Price, L. J. Webb *Nature* **1948**, 162, 223.
- ⁴⁵ (a) F. Tillequin, “*Natural Products in the New Millenium: Prospects and Industrial Application*”, Ed. A. P. Rauter, F. B. Palma, J. Justino, M. E. Araújo, S. P. Santos, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht-Netherlands, **2002**, p. 311-328; (b) F. Tillequin, S. Michel, A.-L. Skaltsounis “*Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*”, Ed. S. W. Pelletier, Pergamon: Elsevier Science Ltd., Oxford, UK, **1998**;

- Vol. 12, p. 1-102; (c) G. H. Svoboda, G. A. Poore, P. J. Simpson, G. B. Boder *J. Pharm. Sci.* **1966**, 55, 758.
- ⁴⁶ J. D. Wansi, J. Wandji, L. M. Meva, A. F. K. Waffo, R. Ranjit, S. N. Khan, A. Asma, C. M. Iqbal, M.-C. Lallemand, F. Tillequin, Z. F. Tanee *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 292.
- ⁴⁷ S. Kawai, Y. E. Katase, K. Ogawa, M. Yano, Y. Takemura, M. Ju-ichi, C. Ito, H. Furukawa *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 587.
- ⁴⁸ (a) C. Chansrinoyom, N. Ruangrunsi, V. Lipipun, T. Kumamoto, T. Ishikawa *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 1246; (b) A. Chukaew, C. Ponglimanont, C. Karalai, S. Tewtrakul *Phytochemistry* **2008**, 69, 2616; (c) P. A. C. Braga, D. A. P. Dos Santos, M. F. D. G. F. Da Silva, P. C. Vieira, J. B. Fernandes, P. J. Houghton, R. Fang *Nat. Prod. Res.* **2007**, 21, 47; (d) M. Itoigawa, C. Ito, T.-S. Wu, F. Enjo, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa *Cancer Lett.* **2003**, 193, 133.
- ⁴⁹ (a) J. D. Wansi, J. Wandji, A. F. K. Waffo, H. E. Ngeufa, J. C. Ndom, S. Fotso, R. P. Maskey, D. Njamen, T. Z. Fomum, H. Laatsch *Phytochemistry* **2006**, 67, 475; (b) Y. Takemura, T. Kurozumi, M. Ju-ichi, M. Okano, N. Fukamiya, C. Ito, T. Ono, H. Furukawa *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 1757; (c) H. Furukawa, C. Ito, T. Mizuno, M. Ju-ichi, M. Inoue, I. Kajiura, M. Omura *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1593.
- ⁵⁰ (a) A. M. R. Bernardino, H. C. Castro, I. C. P. P. Frugulhetti, N. I. V. Loureiro, A. R. Azevedo, L. C. S. Pinheiro, T. M. L. Souza, V. Giongo, F. Passamani, U. O. Magalhães, M. G. Albuquerque, L. M. Cabral, C. R. Rodrigues *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 313.
- ⁵¹ J. R. Goodell, A. A. Madhok, H. Hiasa, D. M. Ferguson *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5467.
- ⁵² (a) K. F. Bastow *Curr. Drug Targets – Infect. Disorders* **2004**, 4, 323; (b) C. T. Lowden, K. F. Bastow *Antiviral Res.* **2003**, 59, 143; (c) N. Yamamoto, H. Furukawa, Y. Ito, S. Yoshida, K. Maeno, Y. Nishiyama *Antiviral Res.* **1989**, 12, 21.
- ⁵³ A. Stankiewicz-Drogon, L. G. Palchykovska, V. G. Kostina, I. V. Alexeeva, A. D. Shved, A. M. Boguszevska-Chachulska *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8846.
- ⁵⁴ I. B. Taraporewala, J. W. Cessac, T. C. Chanh, A. V. Delgado, R. F. Schinazig *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2744.

- ⁵⁵ M. Fujiwara, M. Okamoto, M. Okamoto, M. Watanabe, H. Machida, S. Shigeta, K. Konno, T. Yokota, M. Baba *Antiviral Res.* **1999**, *43*, 179.
- ⁵⁶ O. Tabarrini, G. Manfroni, A. Fravolini, V. Cecchetti, S. Sabatini, E. De Clercq, J. Rozenski, B. Canard, H. Dutartre, J. Paeshuyse, J. Neyts *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2621.
- ⁵⁷ V. V. Zarubaev, A. V. Slita, V. Z. Krivitskaya, A. K. Sirotkin, A. L. Kovalenko, N. K. Chatterjee *Antiviral Res.* **2003**, *58*, 131.
- ⁵⁸ (a) N. K. Sathish, P. GopKumar, V. V. S. R. Prasad, S. M. S. Kumar, Y. C. Mayur *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 674; (b) C. Gao, F. Liu, X. Luan, C. Tan, H. Liu, Y. Xie, Y. Jin, Y. Jiang *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7507; (c) V. V. S. R. Prasad, J. V. Rao, R. S. Giri, N. K. Sathish, S. M. S. Kumar, Y. C. Mayur *Chem.-Biol. Interact.* **2008**, *176*, 212; (d) O. O. Fadeyi, S. T. Adamson, E. L. Myles, C. O. Okoro *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4172; (e) A. Kamal, O. Srinivas, P. Ramulu, G. Ramesh, P. P. Kumar *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4107.
- ⁵⁹ C. Gao, Y. Jiang, C. Tan, X. Zu, H. Liu, D. Cao *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8670.
- ⁶⁰ (a) Y. C. Mayur, M. Gouda, V. S. Gopinath, S. M. S. Kumar, V. V. S. R. Prasad *Lett. Drug Des. Discov.* **2007**, *4*, 327; (b) A. Boumendjel, S. Macalou, A. Ahmed-Belkacem, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 2892; (c) M. Blanc, A. Di Pietro R. Hegde, P. Thimmaiah, M. C. Yerigeri, G. Krishnegowda, K. N. Thimmaiah, P. J. Houghton *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 161.
- ⁶¹ F. Cuenca, M. J. B. Moore, K. Johnson, B. Guyen, A. De Cian, S. Neidle *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5109.
- ⁶² H.-J. Cho, M.-J. Jung, Y. Kwon, Y. Na *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6766.
- ⁶³ N. K. Satish, V. V. R. Prasad, N. M. R. Prasad, S. M. S. Kumar, Y. C. Mayur. *Sci. Pharm.* **2009**, *77*, 19.
- ⁶⁴ (a) J. X. Kelly, M. J. Smilkstein, R. Brun, S. Wittlin, R. A. Cooper, K. D. Lane, A. Janowsky, R. A. Johnson, R. A. Dodean, R. Winter, D. J. Hinrichs, M. K. Riscoe *Nature* **2009**, *459*, 270; (b) R. W. Winter, J. X. Kelly, M. J. Smilkstein, R. Dodean, G. C. Bagby, R. K. Rathbun, J. I. Levin, D. Hinrichs, M. K. Riscoe *Exp. Parasitol.* **2006**, *114*, 47.

- ⁶⁵ F. Delmas, A. Avellaneda, C. Di Giorgio, M. Robin, E. De Clercq, P. Timon-David, J.-P. Galy *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 685.
- ⁶⁶ F. Pasquali, A. Lucchi, G. Manfreda *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2008**, 31, 484.
- ⁶⁷ P. Singh, J. Kaur, B. Yadav, S. S. Komath *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3973.
- ⁶⁸ C. Tringalia, C. Spatafora, V. Calì, M. S. J. Simmonds *Fitoterapia* **2001**, 72, 538.
- ⁶⁹ D. Naidoo, P. H. Coombes, D. A. Mulholland, N. R. Crouch, A. J. J. Van Den Bergh *Phytochemistry* **2005**, 66, 1724.
- ⁷⁰ A. Girdhar, S. Jain, N. Jain, S. Girdhar *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* **2010**, 67, 211.
- ⁷¹ P. C. Vieira, I. Kubo *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1112.
- ⁷² (a) A. Putic, L. Stecher, H. Prinz, K. Müller *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5345; (b) A. Putic, L. Stecher, H. Prinz, K. Müller *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3299.
- ⁷³ Y.-L. Leu, Y.-Y. Chan, T.-S. Wu, C.-M. Teng, K.-T. Chen *Phyther. Res.* **1998**, 12, 77.
- ⁷⁴ (a) A. Szymanska, W. Wickz, L. Lankiewicz *Chem. Heterocycl. Compds.* **2000**, 36, 801; (b) J. H. Rothman, W. C. Still *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 509.
- ⁷⁵ K. Agiamarnioti, T. Triantis, K. Papadopoulos, A. Scorilas *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2006**, 181, 126.
- ⁷⁶ (a) M. Taki, M. Sisido, T. Shoji *World Patent* **2006**, 132335 (PCT/JP2006/311561); (b) A. Szymanska, K. Wegner, L. Lankiewicz *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 3326.
- ⁷⁷ T. Faller, K. Hutton, G. Okafo, A. Gribble, P. Camilleri, D. E. Games *Chem. Commun.* **1997**, 1529.
- ⁷⁸ J.-L. Reymond, T. Koch, J. Shröer, E. Tierney *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 4251.
- ⁷⁹ (a) E. Deiters, F. Gummy, J.-C. G. Bünzli *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2723; (b) I. Móczár, A. Peragovics, P. Baranyai, K. Tóth, P. Huszthy *Tetrahedron* **2010**, 66, 2953; (c) J. You, W. Zhang, Q. Zhang, L. Zhang, C. Yan, Y. Zhang *Anal. Chem.* **2002**, 74, 261; (d) J. A. Smith, R. M. West, M. Allen *J. Fluorescence*, **2004**, 14, 151; (e) N. Bahr, E. Tierney, J.-L. Reymond *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1489.

- ⁸⁰ (a) I. Móczár, P. Huszthy, A. Mezei, M. Kádár, J. Nyitrai, K. Tóth *Tetrahedron* **2010**, 66, 350; (b) P. Singh, J. Kaur, W. Holzer *Sens. Actuator B-Chem.* **2010**, 150, 50.
- ⁸¹ S. E. García-Garrido, C. Caltagirone, M. E. Light, P. A. Gale *Chem. Commun.* **2007**, 1450.
- ⁸² C. Huang, S.-J. Yan, Y.-M. Li, R. Huang, J. Lin *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4665.
- ⁸³ D. A. K. Vezzu, J. C. Deaton, M. Shayeghi, Y. Li, S. Huo *Org. Lett.* **2009**, 11, 4310.
- ⁸⁴ (a) P. Ralifo, L. Sanchez, N. C. Gassner, K. Tenney, R. S. Lokey, T. R. Holman, F. A. Valeriote, P. Crews *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 95; (b) P. W. Ford, B. S. Davidson *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 1051; (c) C. J. Smith, D. A. Venables, C. Hopmann, C. E. Salomon, J. Jompa, A. Tahir, D. J. Faulkner, C. M. Ireland *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 1048.
- ⁸⁵ M. M. Patel, M. D. Mali, S. K. Patel *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6324.
- ⁸⁶ Z. Thale, T. Johnson, K. Tenney, P. J. Wenzel, E. Lobkovsky, J. Clardy, J. Media, H. Pietraszkiewicz, F. A. Valeriote, P. Crews *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9384.
- ⁸⁷ L. A. White, R. Storr *Tetrahedron* **1996**, 52, 3117.
- ⁸⁸ N. Kato, M. Fujita, K. Fujimura, Y. Kawashima, Y. Nishiyama *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 445.
- ⁸⁹ (a) S. L. MacNeil, M. Gray, D.G. Gusev, L. E. Briggs, V. Snieckus *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9710–9719; (b) R. Nishio, S. Wessely, M. Sugiura, S. Kobayashi *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 459.
- ⁹⁰ (a) C. T. Lowden, K. F. Bastow *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5015; (b) P. Akanitapichat, C. T. Lowden, K. F. Bastow *Antiviral Res.* **2000**, 45, 123.
- ⁹¹ (a) J. Zhao, R. C. Larock *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 583; (b) T. L. Ho, D. G. Jou *J. Chin. Chem. Soc.* **2001**, 48, 81; (c) M. Rudas, M. Nyerges, L. Töke, B. Pete, P. W. Groundwater *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7003.
- ⁹² A. A. Aly, M. A.-M. Gomaa *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 57.
- ⁹³ (a) V. S. Velingkar, V. D. Dandekar *Lett. Drug Des. Discov.* **2011**, 8, 268; (b) M. S. Khajavi, A. A. Mohammadi, S. S. S. Hosseini *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3647.

- ⁹⁴ V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *Synlett* **2010**, 2565.
- ⁹⁵ R.S. G. R. Seixas, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro *Synlett* **2008**, 3193.
- ⁹⁶ R. Meesala, R. Nagarajan *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 422.
- ⁹⁷ T. M. Alyab'eva, T. E. Khoshtarlya, A. M. Vasil'ev, L. G. Tret'yakova, T. M. Efimova, N. N. Suvorov *Khim. Geterotskl. Soedin* **1979**, 11, 1524.
- ⁹⁸ Para consulta geral sobre a reação de Diels-Alder: (a) F. A. Carey, R. J. Sundberg *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 5th Ed. **2007**, Springer, New York; (b) F. Fringuelli, A. Taticchi *The Diels-Alder Reaction: Selected and Practical Methods* **2002**, John Wiley & Sons, Ltd., England.
- ⁹⁹ (a) H. V. Euler, K. O. Josephson *Ber.* **1920**, 53B, 822; (b) W. Albrecht *Ann.* **1906**, 31; (c) H. Wieland *Ber.* **1906**, 39, 1492.
- ¹⁰⁰ O. Diels, K. Alder *Ann.* **1928**, 460, 98.
- ¹⁰¹ (a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis *Angew. Chem. Int.* **2002**, 41, 1668; (b) H. B. Kagan, O. Riant *Chem. Rev.* **1992**, 5, 1007; (c) M. C. Kloetzel *Org. React.* **1948**, 4, 1; (d) H. L. Holmes *Org. React.* **1948**, 4, 60.
- ¹⁰² Nobelprize.org. "The Nobel Prize in Chemistry 1950". (Consult. 03 Out. 2011) Disponível em: <URL: http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/>.
- ¹⁰³ L. F. Tietze, G. Kettschau *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189, 1.
- ¹⁰⁴ H. Kwart, K. King *Chem. Rev.* **1968**, 68, 415.
- ¹⁰⁵ (a) M. Lautens, L. G. Edwards, W. Tam, A. J. Lough *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10276; (b) E. F. Ullman *Chem. Ind. (London)* **1958**, 1173.
- ¹⁰⁶ (a) R. D. Bach, J. J. McDouall, H. B. Schledel *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2931; (b) R. J. Loncharich, F. K. Brown, K. N. Houk *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1129; (c) J. Sauer, R. Sustmann *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779.
- ¹⁰⁷ M. J. S. Dewar, S. Olivella, J. J. P. Stewart *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5771.

- ¹⁰⁸ E. C. Angell, F. Fringuelli, F. Pizzo, B. Porter, A. Taticchi, E. Wenkert *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2642.
- ¹⁰⁹ (a) B. de Pascual-Teresa, T. L. Houk *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1759; (b) D. B. Gorman, P. G. Gassman *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 977.
- ¹¹⁰ R. Sanghi, P. S. Vankar, Y. D. Vamkar *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, 75, 709.
- ¹¹¹ (a) D. Ginsburg *Tetrahedron* **1983**, 39, 2095; (b) K. N. Houk *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092.
- ¹¹² (a) I. Fleming *Pericyclic Reactions*, Oxford Science Publ. 67, Oxford University Press, **1999**; (b) N. Isaacs *Physical Organic Chemistry*, 2nd edn, Longman, Harlow, **1995**; (c) I. Fleming *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York, **1976**, p. 86.
- ¹¹³ (a) J. I. Garcia, J. A. Mayoral, L. Salvatella *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 658; (b) J. A. Berson, Z. Hamlet, W. A. Mueller *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 297.
- ¹¹⁴ (a) R. Breslow, T. Guo *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5613; (b) T. Dunams, W. Hoekstra, M. Pentaleri, D. Liotta *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3745; (c) D. Rideout, R. Breslow *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816.
- ¹¹⁵ S. Otto, J. B. F. N. Engberts *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1365.
- ¹¹⁶ (a) S. Kong, J. D. Evanseck, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10418; (b) A. Meijer, S. Otto, J. B. F. N. Engberts *J. Org. Chem.* **1998**, 65, 8989; (c) R. Breslow, C. J. Rizzo *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4340.
- ¹¹⁷ P. Laszlo, J. Lucche *Actual. Chimique* **1984**, 42.
- ¹¹⁸ (a) M. I. Menendez, J. Gonzalez, J. A. Sordo, T. L. Sordo, *Theochem.* **1994**, 120, 241; (b) D. M. Birney, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4127.
- ¹¹⁹ K. N. Houk, R. W. Strozier *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4094.
- ¹²⁰ (a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279; (b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.

- ¹²¹(a) A. Loupy (ed.) *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd edn, **2006**, Wiley-VCH, Weinheim; (b) C. O. Kappe, A. Stadler *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry* **2005**, Wiley-VCH, Weinheim; (c) P. Lidström, J. P. Tierney (eds) *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, **2005**, Blackwell Publishing, Oxford; (d) B. L. Hayes *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, **2002**, CEM Publishing, Matthews, NC; (e) A. Loupy (ed.) *Microwaves in Organic Synthesis*, **2002**, Wiley-VCH, Weinheim.
- ¹²² (a) C. O. Kappe *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127; (b) C. O. Kappe *Chimia* **2006**, 60, 308; (c) B. Ondruschka, W. Bonrath *Chimia* **2006**, 60, 326; (d) B. L. Hayes *Aldrichim. Acta* **2004**, 37, 66; (e) C. O. Kappe, *Angew. Chem. -Int. Ed.* **2004**, 43, 6250; (f) P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.
- ¹²³ D. D. Artman, A. W. Grubbs, R. M. Williams *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129.
- ¹²⁴ (a) J. Alcázar, G. Diels, B. Schoentjes *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 345; (b) A. Chighine, G. Sechi, M. Bradley *Drug Discov. Today* **2007**, 12, 459; (c) C. O. Kappe, D. Dallinger *Nature Rev. Drug. Discov.* **2006**, 5, 51; (d) F. Al-Obeidi, R. E. Austin, J. F. Okonya, D. R. S. Bond *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, 3, 449.
- ¹²⁵ (a) S. Sinwell, H. Ritter, H. *Aust. J. Chem.* **2007**, 60, 729; (b) D. Bogdal, P. Penczek, J. Pielichowski, A. Prociak *Adv. Polym. Sci.* **2003**, 163, 193.
- ¹²⁶ (a) C. J. Millos, A. G. Whittaker, E. K. Brechin *Polyhedron* **2007**, 26, 1927; (b) S. H. Jung, T. Jin, Y. K. Hwang, J.-S. Chang *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4410.
- ¹²⁷ G. A. Tompsett, W. C. Conner, K. S. Yngvesson *ChemPhysChem* **2006**, 7, 296.
- ¹²⁸ B. Rejasse, S. Lamare, M-D. Legoy, T. Besson *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2007**, 22, 518.
- ¹²⁹ S. D. Pollington, G. Bond, R. B. Moyes, D. A. Whan, J. P. Candlin, J. R. Jennings. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1313.
- ¹³⁰ (a) A. Loupy, L. Perreux, M. Liagre, K. Burle, M. Moneuse *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 161; (b) J. Berlan, P. Giboreau, S. Lefeuvre, C. Marchand *Tetrahedon Lett.* **1991**, 32, 2363.
- ¹³¹ (a) R. S. Varma *Green Chem.* **1999**, 1, 43; (b) A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathé *Synthesis* **1998**, 1213.

- ¹³² (a) G. Ozturk, M. Colak, N. Demirel *Chirality* **2011**, 23, 374; (b) M. Adib, B. Mohammadi, S. Rahbari, P. Mirzaei *Chem. Lett.* **2008**, 37, 1048.
- ¹³³ D. Adam *Nature* **2003**, 421, 571.
- ¹³⁴ B. Nosse, A. Schall, W. B. Jeong, O. Reiser *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1869.
- ¹³⁵ J. Rigandy, S. P. Kleyney *Nomenclature of Organic Chemistry – IUPAC*, Pergamon Press, Oxford, **1979**, p. 169.
- ¹³⁶ A. Tomé *Introdução à nomenclatura dos compostos orgânicos*, Escolar Editora, **2010**, p. 152.
- ¹³⁷ A. Tomé *Introdução à nomenclatura dos compostos orgânicos*, Escolar Editora, **2010**, p. 40-44.
- ¹³⁸ V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro *Synlett* **2006**, 1369.
- ¹³⁹ A. Coelho, A. El-Maatougui, E. Ravina, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva *Synlett* **2006**, 3324.
- ¹⁴⁰ (a) F. O'Donnell, T. J. P. Smyth, V. N. Ramachandran, W. F. Smyth *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**, 35, 30; (b) M. G. Malakyan, S. A. Badzhinyan, L. A. Vardevanyan, D. S. Grigoryan, D. É. Egiazaryan, A. A. Avetisyan, I. L. Aleksanyan, L. P. Ambartsumyan, K. S. Sargsyan *Pharm. Chem. J.* **2009**, 43, 7.
- ¹⁴¹ D. Z. Mijin, V. D. Jankovic, S. D. Petrovic *J. Serb. Soc.* **2004**, 69, 85.
- ¹⁴² A. I. S. Almeida, V. L. M. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro *Synlett* **2012**, 23, 889-892.
- ¹⁴³ L. Perreux, A. Loupy *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199.
- ¹⁴⁴ M. Balci, *Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy*, Elsevier, **2005**, p. 309.

CAPÍTULO 2

Reações catalisadas por paládio:

**Síntese de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas
e furo[3,2-*c*]quinolinas**

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	153
2. NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	186
3. SÍNTESE DE (<i>E</i>)-3-ESTIRILQUINOLIN-4(1 <i>H</i>)-ONAS E DERIVADOS DE FURO[3,2- <i>C</i>]QUINOLINAS ATRAVÉS DE REAÇÕES CATALISADAS POR PALÁDIO.....	189
4. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	212
5. CONCLUSÕES.....	254
6. BIBLIOGRAFIA.....	256

1. INTRODUÇÃO

1.1. Paládio, um catalisador de acoplamentos C-C

Nas últimas três-quatro décadas, o paládio tem definitivamente influenciado e melhorado a síntese orgânica.¹ O paládio (Pd) é o 46^o elemento da tabela periódica e um metal de transição da segunda linha com tamanho atômico moderadamente grande (137 pm). Tipicamente, o paládio existe no estado de oxidação 0 e +2 (separados por um intervalo de energia pequeno). A configuração electrónica do paládio é [Kr]4d¹⁰ e tende a formar complexos de baixo estado de oxidação d¹⁰ Pd(0) e d⁸ Pd(II). O facto de alguns dos catalisadores de paládio serem tolerantes a alguns reagentes e grupos funcionais, como os grupos carbonilo e hidroxilo, e as reações catalisadas por paládio poderem ser efetuadas sem proteção dos grupos funcionais torna este elemento uma mais valia em catálise. Outra característica importante de alguns reagentes de paládio é o facto de não serem muito sensíveis ao oxigénio, à humidade e até mesmo a ácidos, apesar de ser necessário ter algum cuidado no seu manuseamento.²

Richard Heck é considerado o pai das reações de acoplamento carbono-carbono catalisadas por paládio. Apesar de algumas reações organometálicas terem sido publicadas anteriormente, foi através do trabalho de Heck que as reações catalisadas por paládio se tornaram bastante conhecidas e aplicadas à síntese orgânica. Como reconhecimento, Heck juntamente com os japoneses Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki foram galardoados com o prémio Nobel da Química em 2010, pelos seus trabalhos sobre acoplamentos com paládio. As reações de acoplamento catalisadas por paládio mais comuns são assim as reações de Mizoroki-Heck, Suzuki, Negishi, Stille e Sonogashira-Hagihara. Os mecanismos destas reações envolvem 3 passos principais: (i) adição oxidativa; (ii) transmetalacão ou inserção; e (iii) eliminação redutiva, sendo que o passo em que diferem é o passo (ii).

Os catalisadores de paládio têm a função de ativar os haletos orgânicos por adição oxidativa à ligação carbono-halogénio. As fontes mais comuns de paládio(0) comercialmente disponíveis são o tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) [Pd(PPh₃)₄] e os complexos de paládio(0) com DBA (dibenzilideno-acetona), como por exemplo o Pd₂(dba)₃CHCl₃.³ Paládio em carvão ou outro tipo de catalisador suportado pode ser usado como fonte de paládio(0). Os complexos de paládio(0) apresentam um problema, os ligandos necessários para o estabilizar possuem propriedades de coordenação o que pode dificultar a ativação do catalisador de paládio(0). Uma alternativa é a utilização dos

complexos de paládio(II) que sofrem uma pré-ativação *in situ*, ou seja, são reduzidos a paládio(0) através de alcenos, aminas ou compostos organometálicos. Alguns exemplos de sais de paládio(II) são o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ou $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$.⁴ Estes catalisadores contém ainda alguns ligandos que podem interferir na formação das espécies ativas, e assim, um catalisador de paládio mais ativo deverá ser formado por sais de paládio contendo cloreto, como por exemplo o Na_2PdCl_4 ou o PdCl_2 . Em muitas reações catalisadas por Pd(II) este é reduzido a paládio(0) no final de cada ciclo catalítico.

1.2. Objetivo do trabalho – estratégia de síntese

A introdução de paládio como catalisador em reações de acoplamento tem vindo a revolucionar a química orgânica, permitindo a síntese fácil de diversos compostos importantes. Esta parte do trabalho tem como intuito testar a reatividade da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona em reações de Heck usando derivados do estireno e em reações de Sonogashira usando derivados do fenilacetileno. A reação de Heck tem como propósito a síntese de novos derivados de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas enquanto que a reação de Sonogashira permitirá a síntese de novas furo[3,2-*c*]quinolinas (**Figura 59**). Outro dos objectivos será testar a reatividade da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona, também em reações de Heck e Sonogashira afim de obter as 3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e derivados de 3-ariletinil-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas, respectivamente (**Figura 59**).

O estudo destas reações tem também como alvo alcançar as condições ótimas para a síntese destes compostos, testando diversos catalisadores de paládio(0) ou paládio(II), diversas bases, ligandos e solventes. A tecnologia micro-ondas foi mais uma vez aplicada, tornando-se um complemento no estudo da reatividade deste tipo de compostos.

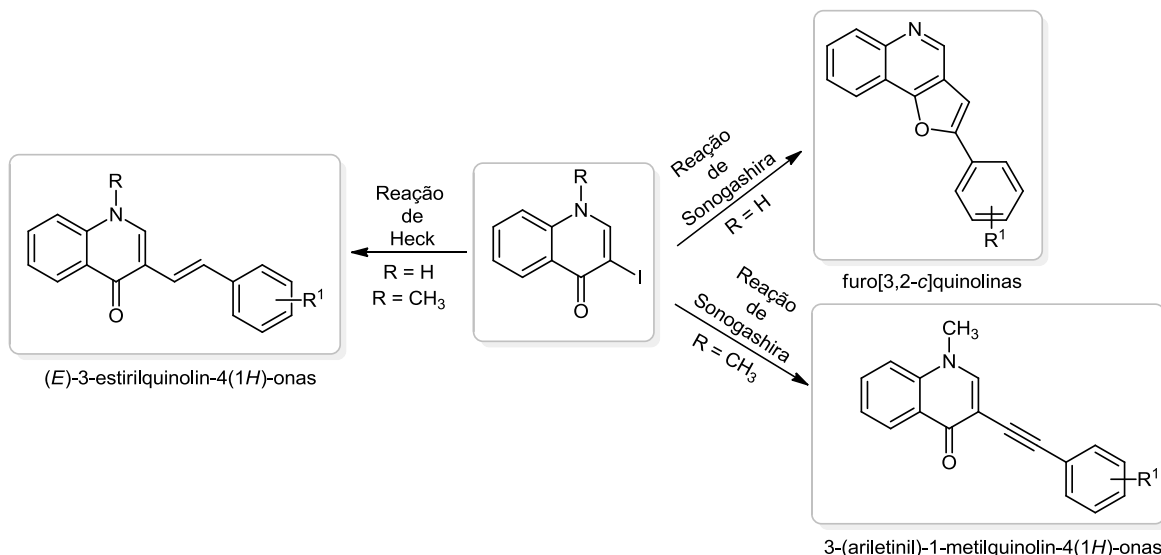


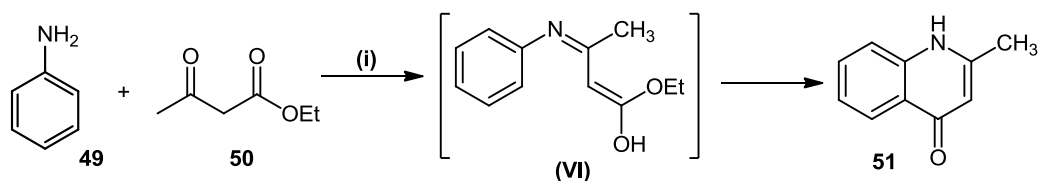
Figura 59. Representação das estratégias de síntese do capítulo 2.

1.3. Quinolin-4(1*H*)-onas

1.3.1. Métodos de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas

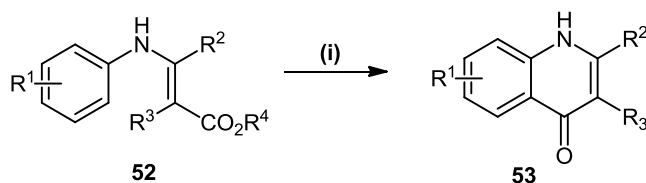
Existem vários métodos descritos na literatura para a síntese do núcleo quinolona. O modelo de substituição do núcleo quinolin-4(1*H*)-ona determinará a escolha do método a utilizar. Muitos dos métodos que levam à síntese de quinolin-4(1*H*)-onas substituídas na posição 2 já foram abordados no primeiro capítulo deste trabalho.

Outros métodos clássicos de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas são as reações de Conrad-Limpach e Niementowski.⁵ A síntese de Conrad-Limpach envolve a condensação do β-cetoéster (**50**) com a anilina (**49**), seguida de uma ciclização térmica a elevadas temperaturas (**Esquema 27**). Modificações a este método têm incorporado o uso de β-cetamidas e a ciclização tem sido efetuada a temperaturas mais baixas através do uso de ácido polifosfórico (PPA).⁶ Recentemente, alguns grupos de investigação têm reportado condições mais suaves, usando o reagente de Eaton (P₂O₅/MeSO₃H) na ciclização de **52** em 2- ou 3-carboxi-4-quinolonas **53** (**Esquema 28**).⁷



Reagentes e condições: i: Ph₂O, 260°C

Esquema 27. Síntese da 2-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**51**) através da reação de Conrad-Limpach.

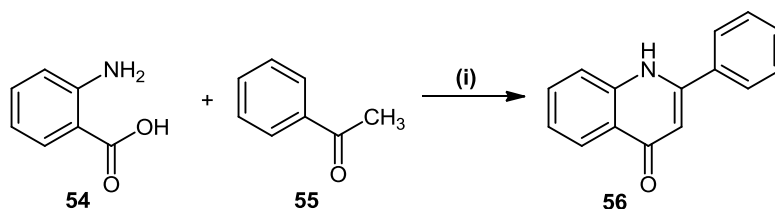


R², R³ = H ou CO₂R⁴

Reagentes e condições: i: Reagente de Eaton, 50-60°C

Esquema 28. Síntese de quinolin-4(1*H*)-onas através da reação de Conrad-Limpach modificada.

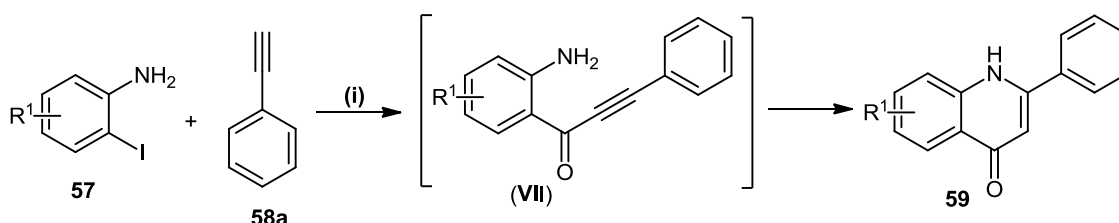
Na reação de Niementowski, a 2-arylquinolin-4(1H)-ona (**56**) é obtida através da condensação do ácido antranílico (**54**) com uma cetona **55** (**Esquema 29**) em baixos rendimentos (3-5%). O rendimento aumentou para 84% usando como reagente de partida a acetofenona dietilacetal a elevadas temperaturas.⁸



Reagentes e condições: i: 120-130°C, 2-3 dias.

Esquema 29. Síntese da 2-fenil-4-quinolona através da reação de Niementowski.

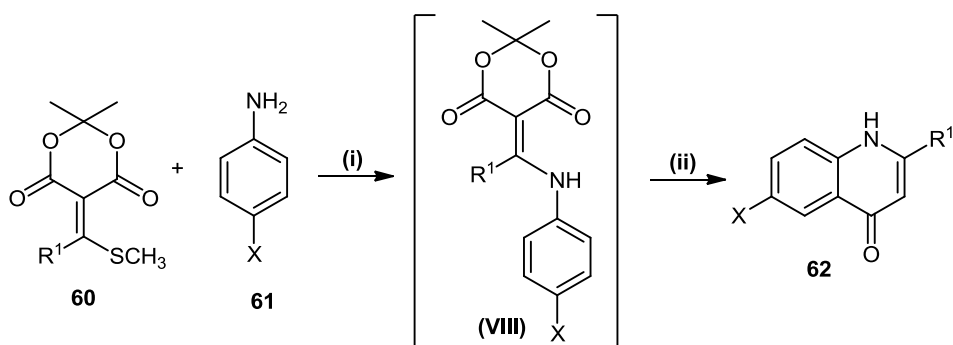
Outros tipos de síntese de quinolin-4(1H)-onas menos convencionais incluem a presença de metais de transição, como por exemplo a carbonilação catalisada por paládio onde o produto desejado **59** é obtido em rendimentos de 49 a 95% (**Esquema 30**),⁹ entre outras.¹⁰



Reagentes e condições: i: PdCl₂(PPh₃)₂ ou PdCl₂(dppf), CO, Et₂NH, 120°C.

Esquema 30. Síntese de quinolin-4(1H)-onas **59** através da reação de o-iodoanilinas **57** com o fenilacetileno **58a** catalisada por paládio(II).

As quinolin-4(1H)-onas **62** foram preparadas através da reação de 2,2-dimetil-5-metiltioalquilideno-1,3-dioxano-4,6-dionas **60** com as anilinas **61** em éter difenílico sem isolamento do intermediário (**VIII**) (**Esquema 31**).¹¹



$R^1 = \text{CH}_3$, arilo; $X = \text{H}, \text{CH}_3, \text{NO}_2, \text{Br}, \text{Cl}$

Reagentes e condições: i: Ph_2O , 140°C , 30 min. ou $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, refluxo, 2-4 h; ii: Ph_2O , 250 - 260°C , N_2 .

Esquema 31. Síntese de quinolin-4(1H)-onas **62** através da reação de 2,2-dimetil-5-metiltoalquilideno-1,3-dioxano-4,6-dionas **60** com as anilinas **61**.

1.4. (E)-3-Estirilquinolin-4(1H)-onas

1.4.1. (E)-3-Estirilquinolin-4(1H)-onas: semelhança estrutural com as 3-arylquinolin-4(1H)-onas e as 3-estiril-4H-cromen-4-onas

As 3-estirilquinolin-4(1H)-onas encontram-se reportadas na literatura apenas pelo nosso grupo de investigação.¹² O interesse neste tipo de compostos surgiu devido à sua semelhança estrutural com as 3-arylquinolin-4(1H)-onas (azaisoflavonas) e com as 3-estiril-4H-cromen-4-onas (**Figura 60**).

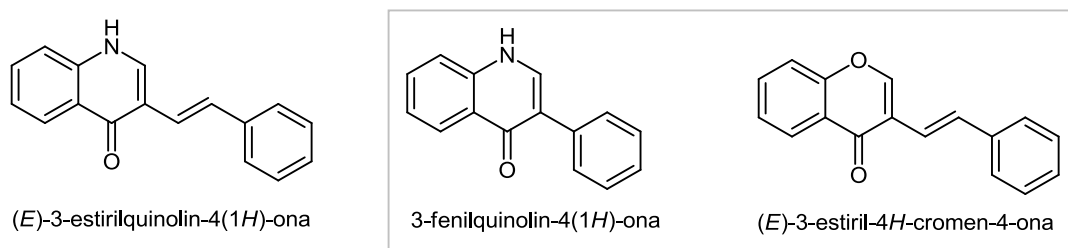


Figura 60. Representação estrutural da (E)-3-estirilquinolin-4(1H)-ona, da 3-fenilquinolin-4(1H)-ona e da (E)-3-estiril-4H-cromen-4-ona.

As 3-arylquinolin-4(1H)-onas são compostos semelhantes às isoflavonas, uma classe de compostos naturais descrita como apresentando diversas propriedades biológicas, tais como atividade antioxidante, antiplaquetária e antitumoral.¹³ Apesar de menos estudadas do que os seus regioisômeros 2-arylquinolin-4(1H)-onas, as 3-arylquinolin-4(1H)-onas apresentam algumas propriedades biológicas interessantes. Xiao *et al.* relataram que as 3-arylquinolin-4(1H)-onas substituídas com um átomo de halogênio na posição 8 e um grupo metoxilo na posição 3 exibem uma excelente atividade contra células cancerígenas humanas.¹⁴ Huang *et al.* constataram que a 3-fenilquinolin-4(1H)-ona apresentava uma elevada atividade antiplaquetária.¹⁵ Sabendo que a acumulação de óxido nítrico é descrita como sendo tóxica para os neurônios, podendo mesmo provocar a morte destas células, alguns estudos revelaram que a 1-etil-5,7-di-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**63**) (**Figura 61**) apresenta elevada atividade inibidora da produção de NO.¹⁶ As quinolin-4(1H)-onas **64** e **65** (**Figura 61**) são também apresentadas como modelos para a criação de outras moléculas com elevada seletividade e atividade inibidora da tirosina quinase do EGFR (*epidermal growth factor receptor*).¹⁷ Outros estudos revelaram que as 3-arylquinolin-4(1H)-onas apresentam uma importante atividade inibidora da glicoproteína-P, uma proteína que está relacionada com a resistência a multifármacos (MDR) utilizados no tratamento de alguns tipos de tumores.¹⁸

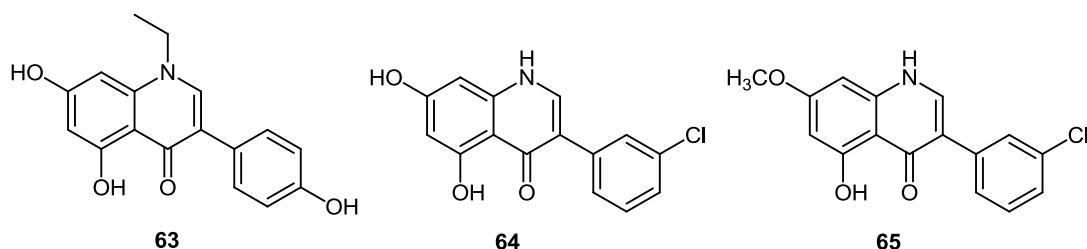


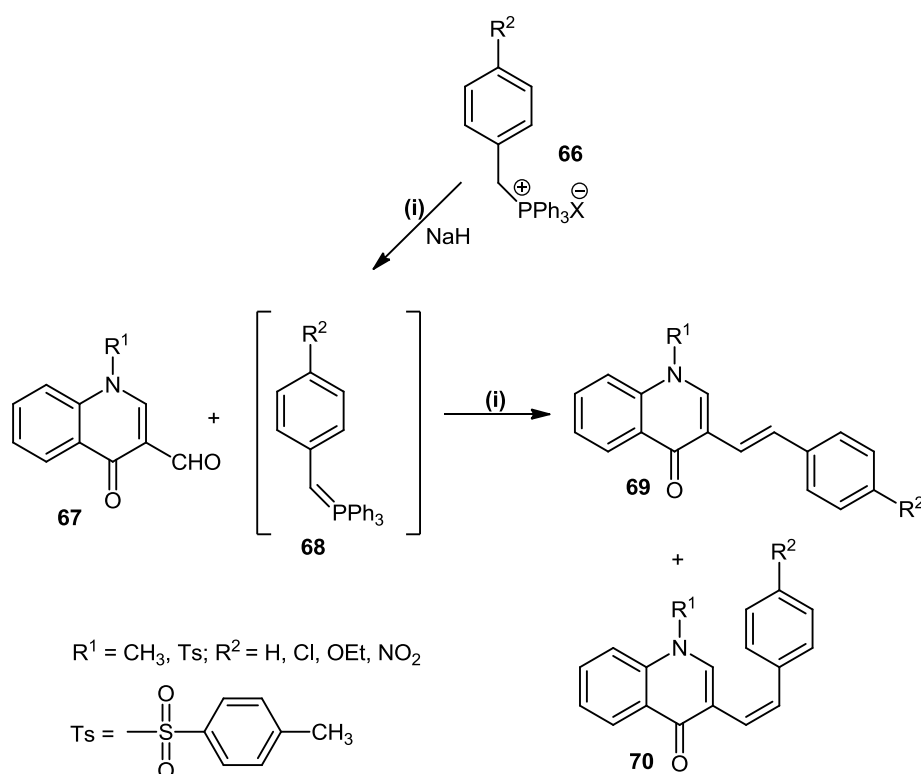
Figura 61. Alguns exemplos de 3-arylquinolin-4(1H)-onas biologicamente ativas.

As 3-estiril-4H-cromen-4-onas são regioisômeros das 2-estiril-4H-cromen-4-onas e são compostos menos abundantes e consequentemente menos estudados acerca das suas propriedades biológicas, no entanto algumas 3-(2,4-dinitroestiril)-4H-cromen-4-onas estão descritas como apresentando atividade antifúngica e antibacteriana.¹⁹

1.4.2. Métodos de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas e 4*H*-cromen-4-onas substituídas na posição 3

1.4.2.1. Métodos de síntese de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

Recentemente, o nosso grupo desenvolveu um outro método de síntese de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas.^{12b} Neste método as 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **69** e **70** (**Esquema 32**) são obtidas a partir da reação de Wittig da 3-formilquinolin-4(1*H*)-ona (**67**) com benzilidenotrifetilfosforanos **68** sendo estes preparados *in situ* por tratamento de sais de benziltripetilfosfônio **66** com hidreto de sódio em THF seco. A formação destes compostos é detetada devido à forte coloração laranja da mistura reacional. Na máxima intensidade de cor, que corresponde à formação completa do íleto **68**, adiciona-se em defeito a 3-formilquinolin-4(1*H*)-ona (**67**).

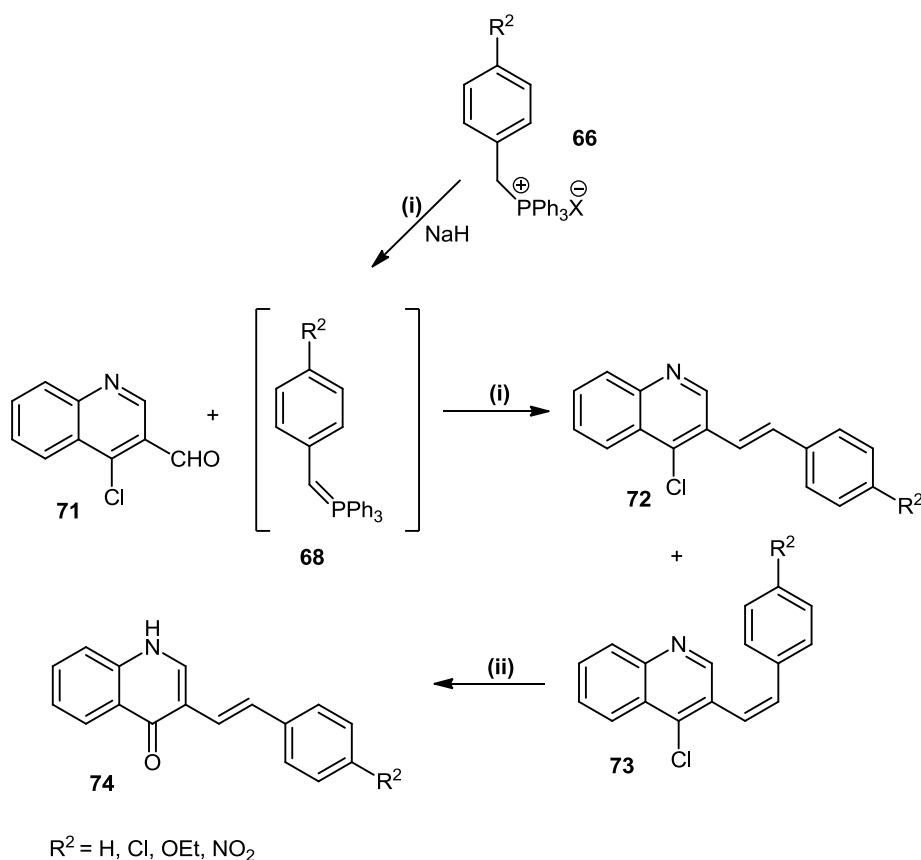


Reagentes e condições: i: THF seco, refluxo, N₂;

Esquema 32. Síntese de (*E*)- e (*Z*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **69** e **70**, respetivamente, a partir da reação de Wittig da 3-formilquinolin-4(1*H*)-ona (**67**) com benzilidenotrifetilfosforanos **68**.

Esta reação dá origem a uma mistura diastereomérica de (*E*) e (*Z*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **69** e **70**, respectivamente, em rendimentos moderados, sendo predominante a presença do isômero (*Z*) **70** (**Esquema 32**).

Outra via alternativa que leva à síntese das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **74** consiste na reação de Wittig da 4-cloro-3-formilquinolina (**71**) com os ileto benzílicos **68**, seguindo-se a hidrólise ácida dos produtos para obter as quinolonas pretendidas (**Esquema 33**).



Reagentes e condições: i: THF seco, refluxo, N_2 ; ii: HCOOH 40%, refluxo.

Esquema 33. Síntese das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **74** a partir da reação de Wittig da 3-formilquinolina (**71**) com benzilidenotrifenílforanos **68** seguida da reação de hidrólise.

A reação de Wittig conduz à síntese de ambos os isômeros (*E*)- e (*Z*)-3-(4-cloroestiril)quinolinas **72** e **73** em bons rendimentos e a hidrólise destes com ácido fórmico aquoso a 40% leva à formação exclusiva das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **74**.

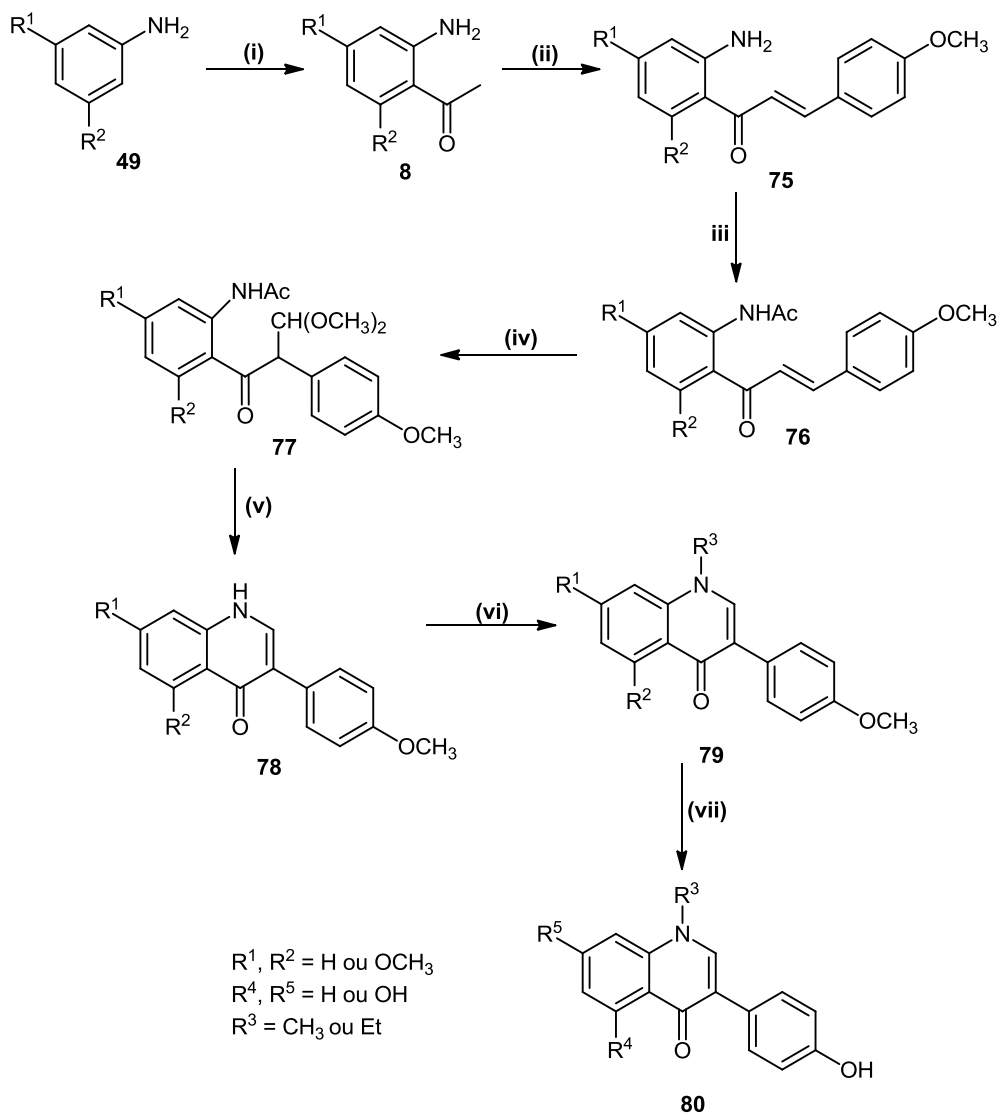
Verifica-se que durante a reação de hidrólise ocorre a isomerização da dupla ligação $C\alpha=C\beta$ do composto **73**. (**Esquema 33**).

1.4.2.2. Métodos de síntese de 3-arilquinolin-4(1*H*)-onas

Existem vários métodos descritos para a síntese de 3-arilquinolin-4-(1*H*)-onas, os quais podem ser classificados do seguinte modo:

- rearranjo térmico de 3-estiril-2,1-benzisoxazóis;²⁰
- termólise da 3-estiril-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona;²¹
- através de 1-(2-aminofenil)-2-(3-clorofenil)etanonas, obtidas por *o*-acilação de anilinas;¹⁷
- ciclização seguida de migração do grupo arilo de epóxidos de 2'-aminocalconas;²²
- condensação de 2-formil-2-fenilacetatos de etilo com anilinas.^{14,23}

Um dos métodos bastante utilizado para a síntese de 3-arilquinolin-4(1*H*)-onas substituídas, mais especificamente, poli-hidroxi- e *N*-alquil-3-arilquinolin-4(1*H*)-onas **79** e **80**¹⁶ envolve a *o*-acilação de anilinas **49** obtendo-se as 2'-aminoacetofenonas **8** desejadas, que por condensação com *p*-anisaldeído dão origem às 2'-aminocalconas **75** (**Esquema 34**). Após a acetilação do grupo amina das 2'-aminocalconas seguida de rearranjo oxidativo,²⁴ obtêm-se os correspondentes β -cetoacetais **77**, que ciclizam na presença de ácido clorídrico originando as 3-arilquinolin-4(1*H*)-onas **78**. Seguidamente, efetuam-se as *N*-alquilações usando como agente alquilante o iodeto de metilo ou o iodeto de etilo e as desmetilações na presença de HBr e AcOH obtendo-se assim as quinolonas **80** desejadas.

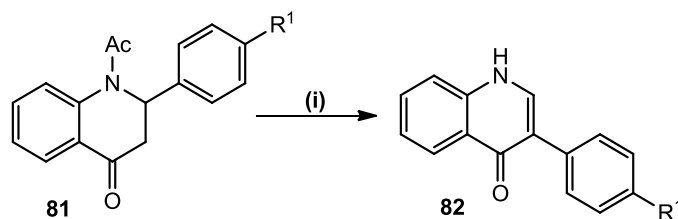


Reagentes e condições: i: CH_3CN , BCl_3 , AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 80°C , 20 h; ii: *p*-anisalaldeído, NaOH , EtOH , temp. amb., 10 h; iii: Ac_2O , piridina, temp. amb., 3 h; iv: trinitrato de tálio(III), $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, temp. amb., 4h; v: HCl (5%), 50°C , 2h; vi: MeI ou EtI , K_2CO_3 , DMF , temp. amb., 3 h; vii: HBr , AcOH , 80°C , 3 dias.

Esquema 34. Síntese de poli-hidroxi- e *N*-alquil-3-arylquinolin-4(1*H*)-onas **79** e **80** através do rearranjo oxidativo de 2'-acetamidocalconas **76**.

Um outro método baseia-se no rearranjo oxidativo de 2-aryl-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-4(1*H*)-onas **81** e leva à síntese das 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas **82** (**Esquema 35**).²⁵ Este método envolve o tratamento de 2-aryl-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-4(1*H*)-onas **81** com 1 equiv. molar de trinitrato de tálio(III) (TTN) ou de tri-*p*-tolilsulfonato de tálio(III) (TTS) na presença de ácido perclórico em acetonitrilo a refluxo. Este método permite,

além da oxidação, a migração [1,2] do grupo arilo, seguida da hidrólise do grupo *N*-acetilo, obtendo-se as 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas **82** em bons rendimentos (70-94%).

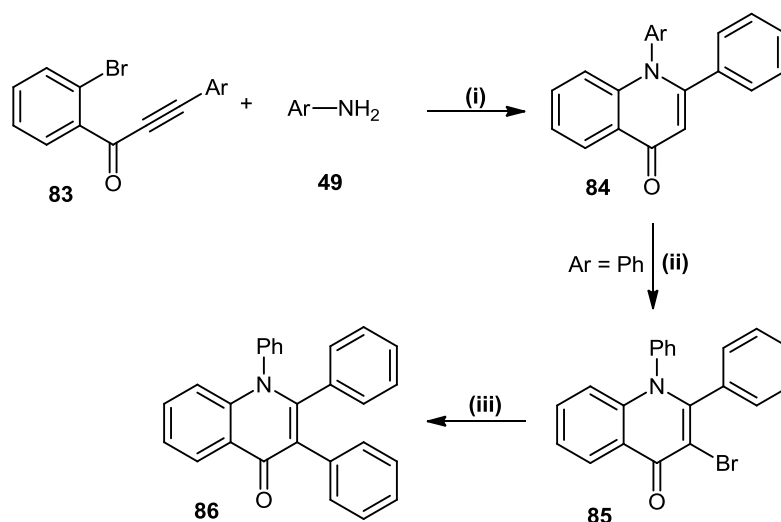


R¹ = H, OCH₃, CH₃, Cl

Reagentes e condições: i: TTN ou TTS, HClO₄ (70%); MeCN, refluxo, 30 min.

Esquema 35. Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas **82** através do rearranjo oxidativo de 2-aryl-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-4(1*H*)-onas **81**.

Recentemente, surgiu um método de síntese da 1,2,3-trifenilquinolin-4(1*H*)-ona (**86**) envolvendo a reação de Suzuki da 3-bromo-1,2-difenilquinolin-4(1*H*)-ona (**85**) com o ácido fenilborônico (**Esquema 36**).²⁶ A 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona **86** (Ar = Ph) é preparada por aminação *tandem* catalisada por paládio a partir da 3-aryl-1-(2-bromofenil)-prop-2-in-1-ona (**83**) e as anilinas (**49**). O passo seguinte envolve a bromação da posição 3 da 1,2-difenilquinolin-4(1*H*)-ona (**84**), seguindo-se a reação com ácido fenilborônico catalisada por paládio.



Reagentes e condições: i: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PPh_3 , K_2CO_3 , 1,4-dioxano, refluxo; ii: Br_2 , Na_2CO_3 , THF, temp. amb.; iii: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PhB}(\text{OH})_2$, K_3PO_4 , 1,4-dioxano, refluxo.

Esquema 36. Síntese da 1,2,3-trifenilquinolin-4(1*H*)-ona (**86**) a partir da 3-bromo-1,2-difenilquinolin-4(1*H*)-ona (**85**).

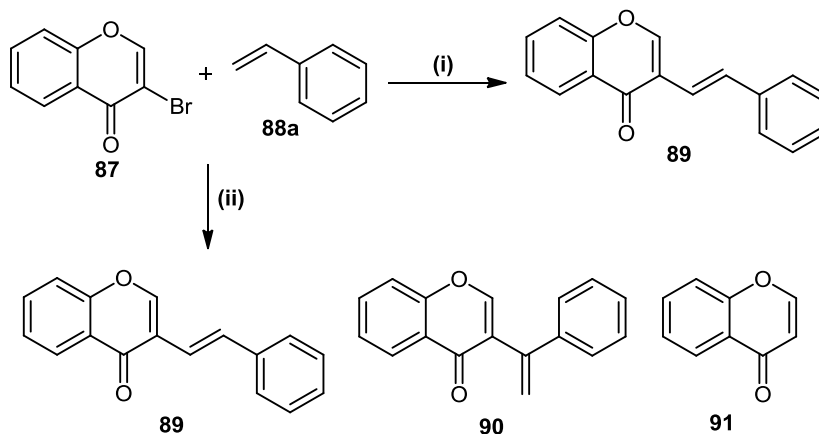
1.4.2.3. Métodos de síntese de 3-estiril-4*H*-cromen-4-onas

Tal como as 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas existem vários métodos descritos para a síntese de 3-estiril-4*H*-cromen-4-onas. O único método que não usa cromonas como reagente de partida envolve o rearrajo oxidativo de (*E,E*)- γ -alquil-2'-hidroxicinamilidenacetofenonas. Este método é estereosseletivo dando origem apenas ao isómero *trans*.²⁷ Outros métodos para a síntese destes compostos incluem:

- a condensação de 3-formil-4*H*-cromen-4-onas com o 2,4-dinitrotolueno;¹⁹
- a condensação de 3-formil-4*H*-cromen-4-onas com ácidos fenilacéticos;²⁸
- a reação de Wittig de 3-formil-4*H*-cromen-4-onas com iletos benzílicos;²⁹
- a reação de Wittig do sal de fósforo da 4*H*-cromen-4-ona com o benzaldeído.³⁰

Um outro método de síntese de 3-estiril-4*H*-cromen-4-onas e que foi o primeiro a surgir em 1987, envolve a reação de Heck da 3-bromo-4*H*-cromen-4-ona (**87**) com o estireno (**88a**), na presença do catalisador de paládio, tri(*o*-tolil)fosfina e trietilamina (**Esquema 37**).³¹ Mais recentemente, outros estudos desta reação sob irradiação com

micro-ondas foram descritos e permitiram encurtar o tempo da reação de 5 h para 20 min., levando no entanto à formação do regioisômero **90** e à 4*H*-cromen-4-ona desbromada **91** em pequenas quantidades, 7% e 17%, respectivamente.³²

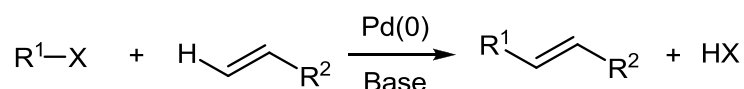


Reagentes e condições: i: Pd(OAc)₂, tri(*o*-tolil)fosfina, Et₃N, DMF, 100 °C, 5 h; ii: Pd(PPh₃)₄, PPh₃, Et₃N, MW, 300 W, 20 min.

Esquema 37. Síntese da (*E*)-3-estiril-4*H*-cromen-4-ona (**89**) por reação de Heck da 3-bromo-4*H*-cromen-4-ona (**87**) com o estireno (**88a**).

1.5. Reação de Mizoroki-Heck

A reação de Mizoroki-Heck (muitas vezes abreviada para reação de Heck) é uma das mais conhecidas reações catalisadas por paládio para a formação de ligações carbono-carbono e foi reportada independentemente por Mizoroki³³ e Heck³⁴. Esta reação envolve o acoplamento de haletos de arilo ou alcenilo com alcenos catalisada por paládio na presença de uma base (**Esquema 38**). A reação de Heck tem vindo a ser desenvolvida ao longo dos anos permitindo o acoplamento de haletos menos reativos como brometos,³⁵ cloretos³⁶ e pseudo-haletos,³⁷ como os triflatos³⁸ e tosilatos³⁹.



R^1 = arilo, alcenilo; R^2 = arilo, alquilo, OR, CO_2R , etc.; X = I, Br, Cl, OTf

Esquema 38. Esquema geral da reação de Heck.

Normalmente na reação de Heck, um haleto de arilo ou alcenilo devidamente substituído é tratado com um ligeiro excesso de base na presença de um sistema catalítico Pd(0)/triarilfosfina, em atmosfera inerte. O catalisador de Pd(0) pode ser obtido comercialmente ou então ser gerado *in situ* a partir de um catalisador de Pd(II). Nestas reações o alceno pode ser rico, neutro ou pobre em eletrões, mas as melhores seletividades são obtidas com alcenos pobres em eletrões, uma vez que com alcenos ricos em eletrões a adição do grupo R^1 pode ocorrer na zona α (interna) ou β (terminal), em vez de ocorrer apenas na zona terminal para originar o produto da reação de Heck, o (E)-alceno.⁴⁰

1.5.1. Condições reacionais

Uma das fontes de Pd(0) é o $\text{Pd(PPh}_3)_4$, um complexo de paládio(0) coordinativamente saturado, o que o pode tornar menos ativo e é sensível ao ar e à luz. Outros catalisadores de Pd(0) que podem ser utilizados são o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e o paládio em carvão, que na presença de PPh_3 se torna num catalisador ativo semelhante a $\text{Pd(PPh}_3)_n$. O paládio em carvão sem fosfina é também ativo em algumas reações de Heck. Exemplos de compostos de paládio(II) usados na reação de Heck como precursores do

catalisador ativo de Pd(0) são o PdCl₂, um catalisador estável mas pouco solúvel em água e solventes orgânicos, o Pd(OAc)₂, que é estável e solúvel em solventes orgânicos, o PdCl₂(PPh₃)₂ e o Pd(acac)₂.^{2b} A base mais comum neste tipo de síntese é a trietilamina, no entanto outro tipo de bases orgânicas e inorgânicas são também utilizadas, como a dietilamina, NaOAc, NaHCO₃ e K₂CO₃.⁴¹ A trifenilfosfina (PPh₃) é de longe a fosfina mais utilizada neste tipo de reações, no entanto a tri(*o*-tolil)fosfina é também considerada um ligando bastante eficaz e foi usada pela primeira vez por Heck.⁴² Fosfinas ricas em elétrons, como a P(*t*-Bu)₃, são consideradas bastante eficazes porque aceleram o passo da “adição oxidativa” do ciclo catalítico de paládio da reação de Heck, uma vez que esta é nucleofílica. Os solventes dipolares apróticos, como a dimetilformamida (DMF), o dimetilsulfóxido (DMSO), o acetonitrilo e *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) são os mais utilizados nas reações de Heck,⁴³ no entanto outros solventes têm sido aplicados, como por exemplo o metanol, a água e a *N,N*-dimetilacetamida.⁴¹

A reação de Heck pode tornar-se mais eficiente e seletiva ao aplicar-se as condições de transferência de fase, pelo procedimento desenvolvido por Jeffery.⁴⁴ O método convencional da reação de Heck é alterado através da adição de sais quaternários de amônio, tais como cloreto, brometo, ou hidrogenossulfato de tetra-alquilamônio.⁴⁵ Convém referir que a combinação catalisador / base / sal deve ser ajustada de modo a que sejam obtidas as condições ótimas para cada substrato.

1.5.2. Efeito do substrato

A reatividade dos substratos halogenados na reação de Heck segue a seguinte ordem: sais de diazónio > I > OTf > Br > Cl. O facto dos substratos fluorados e clorados apresentarem baixa reatividade exige a aplicação de condições reacionais mais drásticas e não são usados com muito sucesso neste tipo de reações.^{16b,43} No entanto, está descrito que as fosfinas ricas em elétrons (já anteriormente referidas), como a P(*t*-Bu)₃ e P(ciclo-hexil)₃ são ligandos particularmente importantes em reações com cloretos de arilo, pois estes ligandos fortemente dadores de elétrons aceleram o passo da “adição oxidativa” dos cloretos de arilo e acredita-se também que o seu volume facilita a eliminação reductiva no ciclo catalítico do paládio.⁴⁶

Enquanto que as reações de iodetos de arilo catalisadas por Pd(0) podem ocorrer mesmo na ausência dos ligandos de fosfina, a reação de brometos de arilo requer a

presença destes ligandos. Como produtos secundários são formados sais de fosfónio devido à reação da trifenilfosfina com este tipo de derivados bromados e iodados.⁴⁷

1.5.3. Reação de Heck sob irradiação com micro-ondas

No primeiro capítulo deste trabalho foi já abordada a aplicação da radiação micro-ondas em síntese orgânica. A síntese sob irradiação com micro-ondas tem sido adotada em muitos laboratórios da indústria e academia. O aumento de popularidade desta técnica é atribuído ao facto de proporcionar a aceleração da reação, tornando assim as sínteses mais rápidas, com menor quantidade de produtos secundários e consequentemente mais limpas tornando a purificação da reação mais fácil. A irradiação com micro-ondas apresenta alternativas mais amigas do ambiente e mais económicas.⁴⁸ As reações catalisadas por metais de transição representam um dos tipos de reações mais importantes e estudadas sob radiação micro-ondas.⁴⁹ Geralmente sob condições de aquecimento clássico, estas reações demoram horas ou dias para serem completas. A aplicação da radiação micro-ondas em reações catalisadas por metais de transição permite a redução dos tempo de reação, muitas vezes para minutos e uma diminuição da formação de produtos de degradação.⁵⁰ Cada vez mais as reações de Heck sob irradiação com micro-ondas são descritas na literatura, o que demonstra os bons resultados que esta técnica proporciona.⁵¹

1.5.4. Considerações mecanísticas

Durante os últimos anos a experiência obtida através da realização de várias reações catalisadas por paládio ajudaram a perceber um pouco mais acerca do seu mecanismo, no entanto, aquele que é geralmente aceite baseia-se num sistema redox Pd(0)/Pd(II) e está representado no **Esquema 39**.^{43,52} Após a geração do complexo de paládio(0) cataliticamente ativo **H1**, o ciclo do paládio da reação de Heck pode ser dividido em 4 etapas fundamentais:

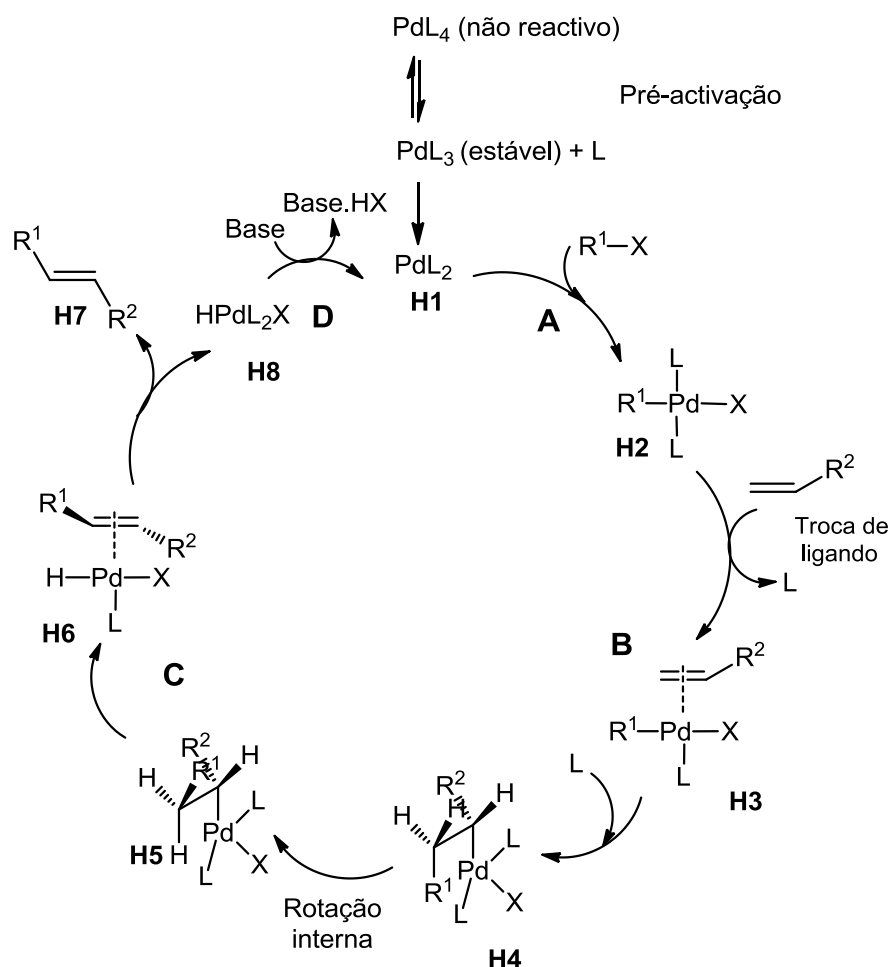
A – adição oxidativa;

B – formação do complexo- π ; inserção migratória;

C – β -eliminação;

D – eliminação redutiva.

Durante a adição oxidativa (**A**) o substrato electrofílico R^1X reage com $Pd(0)L_2$ (**H1**) produzindo $R^1Pd(II)XL_2$ (**H2**) (**Esquema 39**). O $Pd(0)$ é oxidado a $Pd(II)$ através da sua inserção na ligação arilo-haleto, ficando assim ligado a um grupo arilo (ou vinilo) e a um grupo de saída, normalmente um haleto ou pseudo-haleto. Os fluoretos orgânicos são inertes como grupos de saída sob as condições da reação de Heck. Neste passo, com exceção dos iodetos de arilo, é essencial a presença de ligandos, e como ligandos efetivos (L) podem utilizar-se fosfinas monodentadas e bidentadas e também derivados de 1,10-fenantrolina. A formação do complexo- π e inserção migratória (**B**) (**Esquema 39**) são os passos chave que determinam a regio- e estereoquímica do produto final. A formação do complexo- π (**H3**) ocorre após a dissociação de um dos ligandos ou de X e o paládio passa a coordenar com a dupla ligação da olefina. Na inserção migratória, R^1 e $Pd(II)XL_2$ são inseridos na ligação dupla através de uma adição *syn*, gerando um complexo σ -organopaládio (**H4**) (**Esquema 39**). A inserção acontece após o alceno e os ligandos arílicos terem adoptado uma orientação *cis*. Na adição à ligação dupla, o paládio liga-se ao carbono mais rico em eletrões e o grupo arilo ao carbono mais deficiente em eletrões, ocorrendo sempre de forma sinestérea. Antes do passo da eliminação do hidrogénio β (**C**) (**Esquema 39**), terá de ocorrer uma rotação interna da ligação carbono-carbono da espécie σ -organo-paládio, originando a espécie **H5**. A eliminação do hidrogénio que se encontra na posição β relativamente ao paládio origina um novo complexo paládio-carbono (**H6**) (**Esquema 39**). Este processo é estereosseletivo e ocorre de uma forma *syn* e a sua eficiência está associada à dissociação da olefina. Assim o paládio e o hidrogénio β são *syn*-eliminados na forma $HPd(II)XL_2$ (**H8**) (**Esquema 39**) dando origem ao produto de Heck desejado (**H7**) (**Esquema 39**).

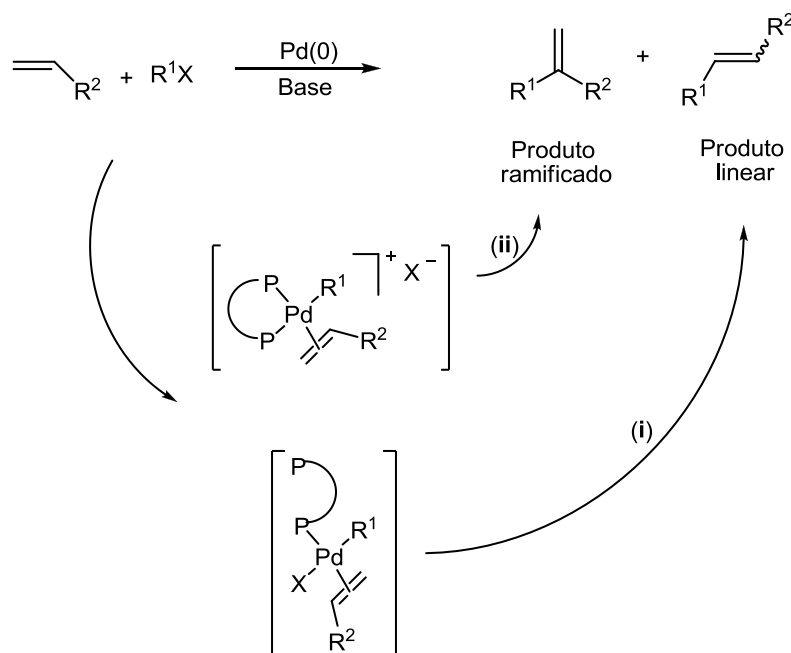


Esquema 39. Ciclo catalítico da reação de Heck.

O passo da eliminação é reversível e favorece a formação do isómero *trans* termodinamicamente mais estável.⁵³ Durante o passo da eliminação pode também ocorrer a isomerização da ligação dupla, no entanto, este processo pode ser eliminado com a adição de sais de prata $Ag(I)$ e $Tl(I)$ em reações de olefinas cíclicas com haletos de arilo. Por fim, ocorre a eliminação redutiva (D) (**Esquema 39**), ou seja, a regeneração mediada pela base do catalisador ativo $Pd(0)L_2$ (H1) (**Esquema 39**), que poderá participar num novo ciclo catalítico. Têm sido também utilizadas “esponjas de eletrões” [sais de $Ag(I)$ e $Tl(I)$] para funcionar como bases.^{52a}

O mecanismo ocorre tal como foi descrito anteriormente quando são utilizadas olefinas pobres em eletrões, no entanto, quando os alcenos utilizados são ricos em eletrões, obtém-se uma mistura de regioisómeros, o produto linear (o produto original da reação de Heck) e o produto ramificado.⁵⁴ A formação de um ou outro destes produtos ocorre no passo da inserção migratória, em que a regioseletividade da reação no caso

das olefinas ricas em elétrons vai depender da natureza do complexo- π . A questão da seletividade interna ou terminal nas olefinas ricas em elétrons foi resolvida pelo trabalho pioneiro de Cabri *et al.*, que descobriu uma versão catiónica da reação de Heck usando triflatos de arilo e ligandos bidentados, a qual é completamente α -seletiva para olefinas ricas em elétrons.^{52b,55} Assim, o processo de coordenação/inserção pode ser alargado para duas vias, uma via neutra (i) e outra catiónica (ii) (**Esquema 40**). Na via (i), o contra-íon aparece sempre coordenado no ciclo do paládio, no entanto, se a ligação Pd-X for mais lábil, como no caso em que X é um triflato (OTf), os ligandos permanecem ligados e a inserção do alceno ocorre no sítio em que estava o contra-íon (ii).



Esquema 40. Vias do ciclo de paládio: via neutra (i) e via catiónica (ii).

A introdução de agentes removedores de halogênios como o HgNO_3 ou o TIOAc permite a substituição da forte ligação Pd-X por uma mais lábil.^{52b,56}

1.6. Furo[3,2-c]quinolinas

1.6.1. Estrutura das furoquinolinas

As furoquinolinas são constituídas por uma unidade de furano fundida com uma unidade de quinolina em que o núcleo quinolina (anéis A e B) constitui a unidade central do heterociclo. As furoquinolinas podem ser classificadas como lineares (**Figura 62**) ou

angulares (**Figura 63**) dependendo do tipo de fusão entre os dois segmentos, quinolina e furano. Nas furoquinolinas lineares o anel furano encontra-se fundido na face *b* ou *g* (**Figura 63**) da quinolina, enquanto que nos seus isômeros angulares o anel furado está fundido nas faces *a*, *c*, *f* ou *h* da quinolina. A ligação pela qual o furano está fundido também dá origem a diferentes estruturas de furoquinolinas, por exemplo, se o furano está fundido através da ligação C3-C2 na face *c* da quinolina, então o núcleo da furoquinolina é do tipo furo[3,2-*c*]quinolina [**Figura 63 (a)**], no entanto, se a fusão do furano foi feita através da ligação C2-C3 a estrutura presente é a furo[2,3-*c*]quinolina [**Figura 63 (b)**].

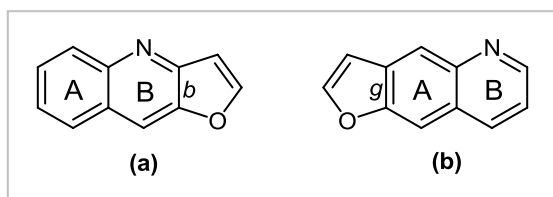


Figura 62. Furoquinolinas com estrutura do tipo linear.

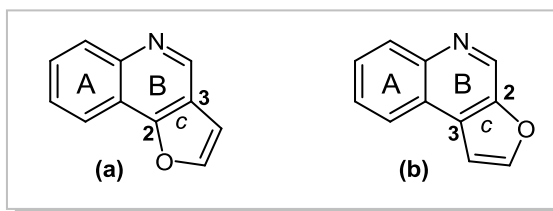


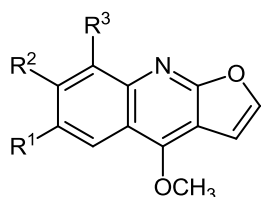
Figura 63. Furoquinolinas com estrutura do tipo angular.

1.6.2. Ocorrência natural das furoquinolinas

As furoquinolinas são consideradas uma unidade estrutural chave de muitos alcalóides naturais bioativos e farmacêuticos, que são isolados principalmente de espécies de plantas da família *Rutacea* e *Solanacea*.⁵⁷ Na natureza encontram-se principalmente furoquinolinas lineares do tipo furo[2,3-*b*]quinolinas. Os alcalóides mais comuns são a chimianina (**92**), que se pode encontrar em plantas como *Sarcomelicope megistophylla* ou *Zanthoxylum davyi* entre outras, a dictamina (**93**) e a evolitrina (**94**) que se encontram na *Boronia pinnata*, a pteleina (**95**), que se pode encontrar na planta *Ruta chalepensis* e a γ-fagarina (**96**) que pode ser encontrada na planta *Zanthoxylum schinifolium* (**Figura 64**).⁵⁸ A descoberta destes alcalóides promoveu a pesquisa de outros com o mesmo núcleo estrutural, assim como a

síntese de compostos análogos, devido às diversas propriedades biológicas que apresentam. As furoquinolinas chimianina (**92**) e a γ -fagarina (**96**) estão descritas como apresentando atividade antiplaquetária⁵⁹ e estrogénica,⁶⁰ enquanto que a dictamina (**93**) e evolitrina (**94**) apresentam atividade inibidora do vírus Epstein-Barr em células Raji⁶¹ e atividade bulímica contra as larvas da lagarta do tabaco.⁶² A chimianina (**92**) e a dictamina (**93**) estão também descritas como sendo capazes de bloquear as correntes do canal do potássio Kv1.3 em fibroblastos de ratos,⁶³ enquanto que pteleina (**95**) apresenta atividade antimicrobiana moderada contra os micro-organismos *Mycobacterium smegmatis*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*.⁶⁴ Atualmente, estes compostos são ainda alvo de investigação sobre possíveis aplicações e são-lhe atribuídas novas propriedades.⁶⁵ Entre este tipo de alcalóides existem muitos outros distribuídos na natureza aos quais é reconhecida atividade biológica, sendo impressionante a quantidade de alcalóides do tipo furoquinolinas que são encontrados todos os dias.^{58,66}

O primeiro exemplo de ocorrência natural de um alcalóide do tipo furo[3,2-g]quinolina [hiemalina (**97**), **Figura 64**] foi descrito como constituinte da casca da haste da *Zanthoxylum hyemale*, uma planta sul americana usada na medicina tradicional local.⁶⁷ Este tipo de estrutura pode ser englobado nas furoquinolinonas que são aza-análogos das furocumarinas, conhecidas também por possuírem diversas propriedades biológicas.⁶⁸



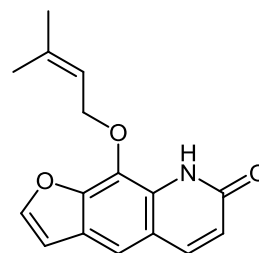
92: Chimianina $R^1 = H$; $R^2 = R^3 = OCH_3$

93: Dictamina $R^1 = R^2 = R^3 = H$

94: Evolitrina $R^1 = R^3 = H$; $R^2 = OCH_3$

95: Pteleina $R^1 = OCH_3$; $R^2 = R^3 = H$

96: γ -Fagarina $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = OCH_3$



97: Hiemalina

Figura 64. Estrutura de alguns alcalóides de furoquinolinas lineares.

O estudo da síntese de muitos destes alcalóides está descrita, assim como a síntese de novos derivados de furoquinolinas (lineares e angulares) usando como reagente de partida estes compostos naturais. Como é possível verificar, existem

bastantes estruturas do tipo furoquinolina linear distribuídas na Natureza, enquanto os derivados angulares são muito menos descritos, apresentando alguns deles estruturas do tipo di-hidrofuro[3,2-c]quinolinonas (**Figura 65**). Os compostos oligofilina (**98**), *N*-dimetiloligofilina (**99**), oligofilicina (**100**), oligofilicidina (**101**) foram isolados da espécie *Acronychia oligophylebia*⁶⁹ e os almeina (**102**) e araliopsina (**103**) isolados em espécies da família *Rutaceae*.

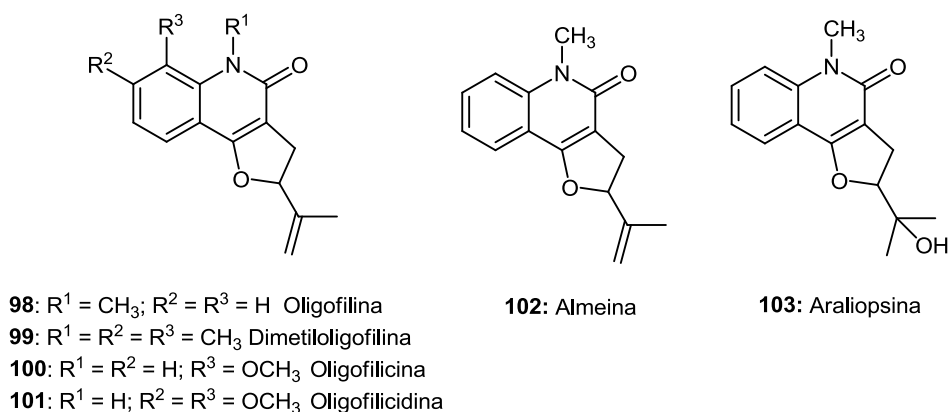


Figura 65. Alcalóides do tipo di-hidrofuroquinolinonas angulares.

1.6.3. Propriedades biológicas das furoquinolinas

A aplicação de derivados de quinolinas como agentes terapêuticos contra os parasitas da malária e micróbios, entre outros,⁷⁰ aliado com a descoberta de que muitos derivados de pirano, furano, tieno, piridina e oxazina que apresentam atividades antimicrobianas,⁷¹ tornou a síntese de heterociclos polinucleares bastante atrativa. Estruturas do tipo furoquinolina, di-hidrofuroquinolina, di-hidrofuroquinolinona e furoquinolinona estão descritas como apresentando diversas propriedades biológicas, como atividade antimicrobiana, antimalárica, inseticida, antineoplásica, antidiurética, antirrítmica, sedativa, antitumoral e citotóxica, entre outras.⁷²

Compostos do tipo furo[3,2-c]quinolina apresentam algumas propriedades biológicas, embora estejam menos descritas que outros derivados de furoquinolinas. Dois dos compostos descritos por Chen *et al.*, os derivados da 4-anilnofuro[3,2-c]quinolina **104** e **105** apresentam uma elevada atividade anticancerígena (**Figura 66**).⁷³ No mesmo ano, Wu *et al.* relataram que a furoquinolina **105** apresentava uma elevada atividade antitumoral, considerando este composto com potencial para ser testado clinicamente (**Figura 66**).⁷⁴ A furo[3,2-c]quinolinona **106** (**Figura 66**) está descrita como apresentando

uma promissora atividade bloqueadora dos canais de potássio Kv1.3, o que torna este composto interessante para a terapia imunossupressora.⁷⁵

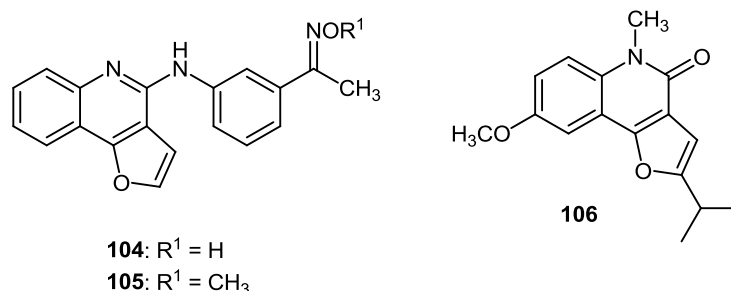
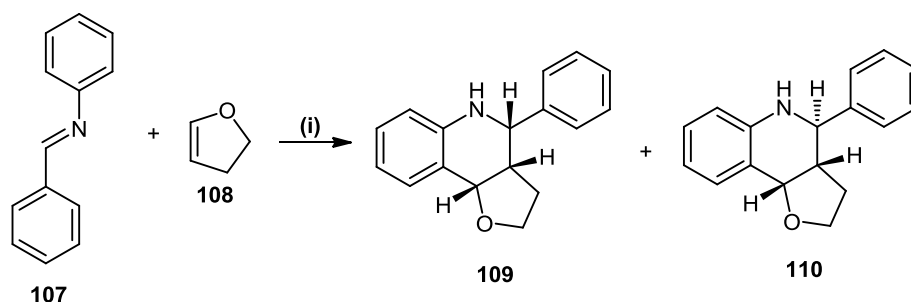


Figura 66. Estrutura de furo[3,2-c]quinolinas **104** e **105** e furo[3,2-c]quinolinona **106** com atividade biológica.

1.6.4. Métodos de síntese de furo[3,2-c]quinolinas

Um dos métodos mais utilizados na síntese de furo[3,2-c]quinolinas é através de reações de imino-Diels-Alder com olefinas na presença de catalisadores ácidos.⁷⁶ Este procedimento envolve a reação de Diels-Alder da *N*-benzilidenoanilina (**107**) usada como dieno com o 2,3-di-hidrofurano (**108**), olefina nucleofílica usada como dienófilo na presença do ácido de Lewis cloreto de zircônio (**Esquema 41**).⁷⁷ A reação origina uma mistura de isômeros *endo* e *exo*, as furo[3,2-c]quinolinas **109** e **110**, em bons rendimentos (72-97%).

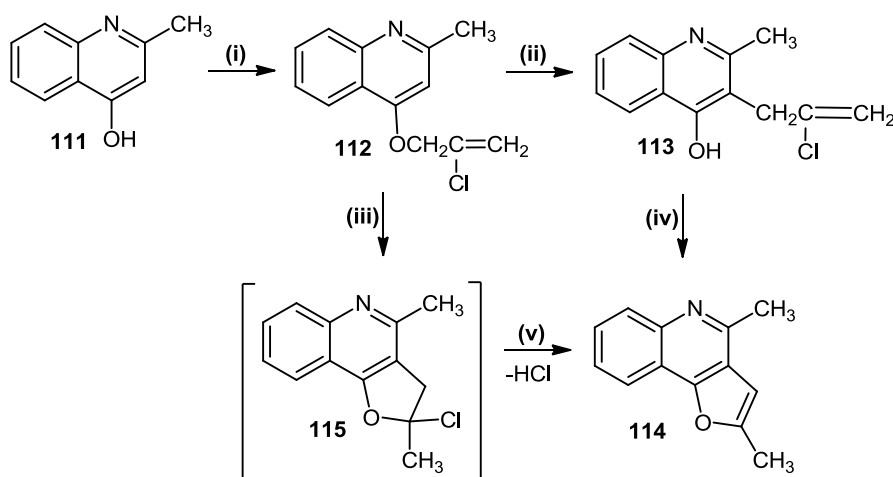


Reagentes e condições: i: $ZrCl_4$ (10%), CH_2Cl_2 , temp. amb.

Esquema 41. Síntese de furoquinolinas através da reação de imino-Diels-Alder.

Sabitha *et al.* desenvolveram um método de síntese de furo[3,2-c]quinolinas semelhante mas envolvendo uma reação de aza-Diels-Alder multicomponente (3 componentes).⁷⁸

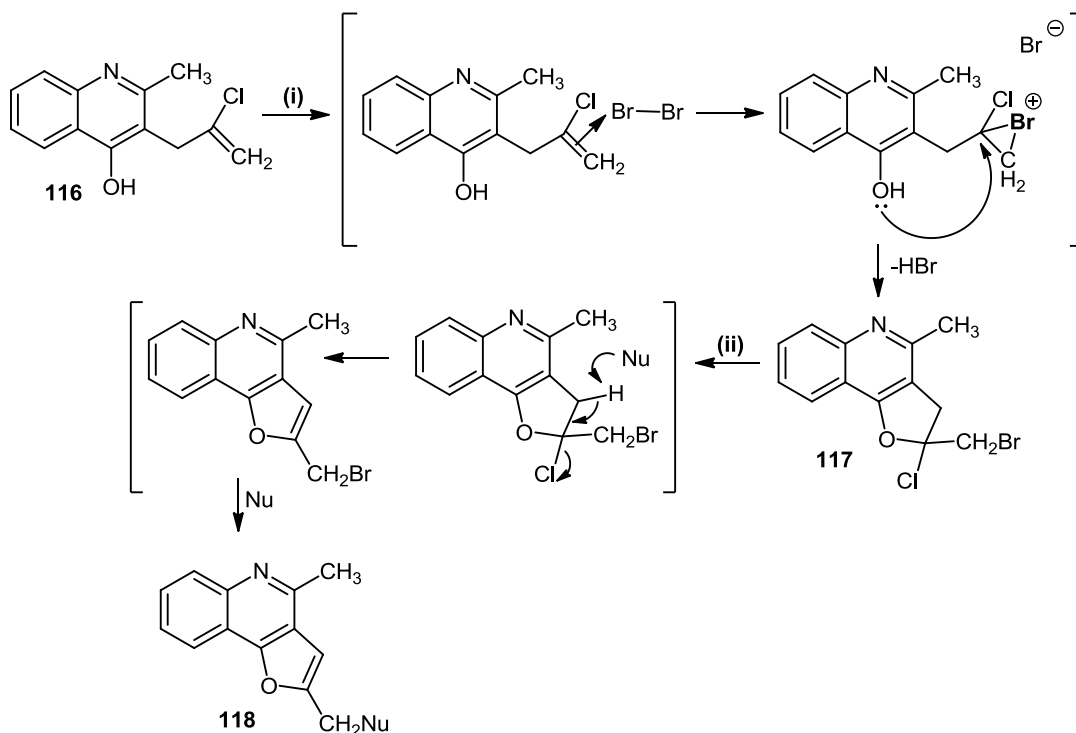
A síntese da furo[3,2-c]quinolina **114** a partir da 4-hidroxi-2-metilquinolina (**111**) é um outro método descrito na literatura (**Esquema 42**). A 4-hidroxi-2-metilquinolina (**111**) é alilada com 2,3-dicloropropeno em etanol anidro na presença de sódio metálico dando origem à 4-(2-cloropropen-2-iloxi)-2-metilquinolina (**112**), que através de um rearranjo de Claisen origina a 3-(2-cloropropen-2-il)-4-hidroxi-2-metilquinolina (**113**). No processo de aquecimento de **112** a 180-190°C, obteve-se uma pequena quantidade (20%) do composto **115**, que por eliminação de HCl catalisada por NaOH em etanol a refluxo origina a 2,4-dimetilfuro[3,2-c]quinolina (**114**). O tratamento de **113** com ácido sulfúrico a 25°C durante 5-6 h leva igualmente à formação do produto **114**.⁷⁹



Reagentes e condições: i: Na; ClCH₂C(Cl)=CH₂, EtOH, 35-40°C; ii: PhBr, 156°C, 6-7 h; iii: óleo mineral, 180-190°C; iv: H₂SO₄ conc., temp. amb., 5-6 h; v: NaOH, EtOH, refluxo, 2 h.

Esquema 42. Síntese da 2,4-dimetilfuro[3,2-c]quinolina (**114**) a partir da 4-hidroxi-2-metilquinolina (**111**).

Avetisyan *et al.* desenvolveram um método que envolve o tratamento da quinolina **116** com uma solução de bromo em clorofórmio à temperatura ambiente obtendo-se assim a furoquinolina **117**, que pode reagir com vários nucleófilos dando origem às furo[3,2-c]quinolinas **118** substituídas na posição 2 (**Esquema 43**).⁸⁰

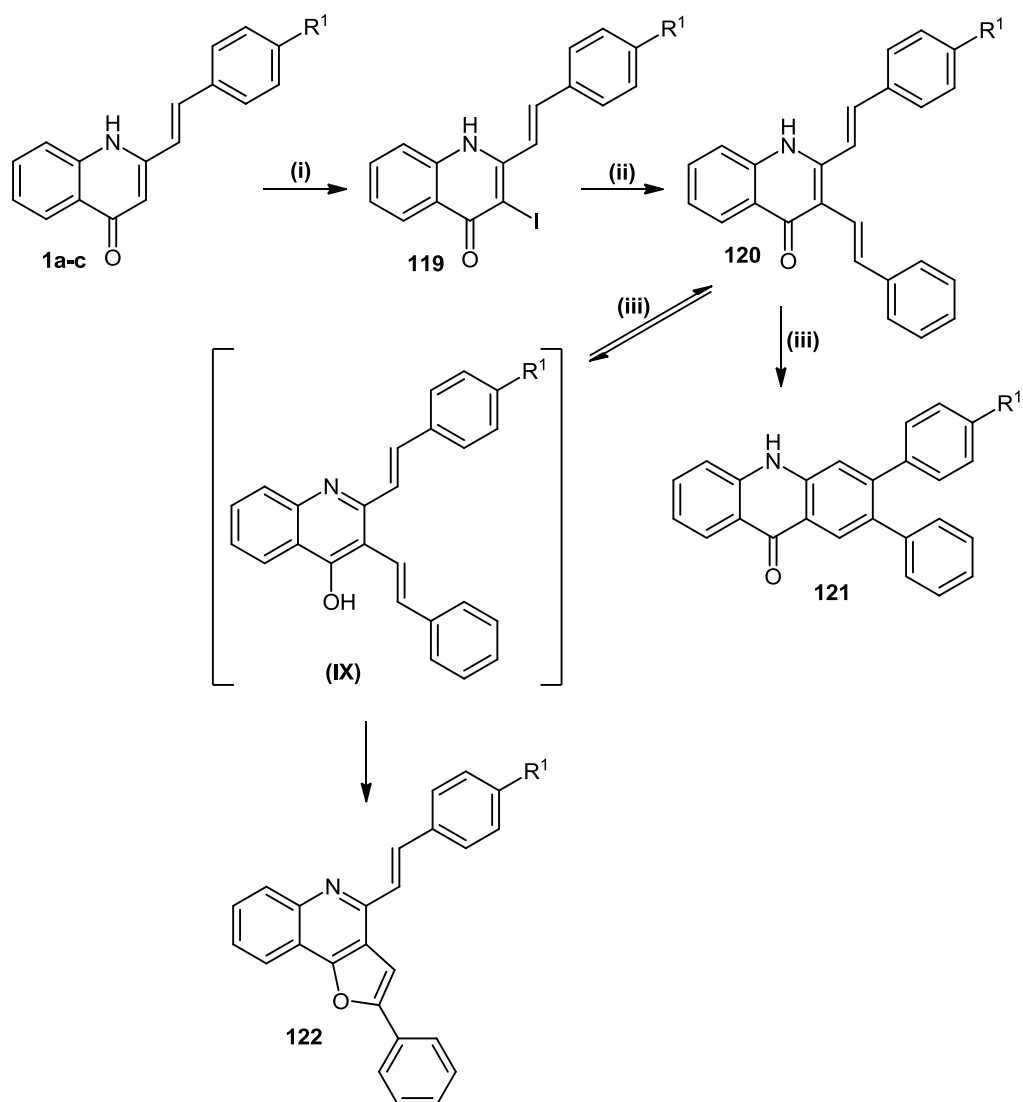


Nu = ^-OH , ^-OMe , ^-OEt , $i\text{-PrO}^-$, Et_2N , morfolina.

Reagentes e Condições: i: 0,5 M Br_2 , CHCl_3 , temp. amb., 1 h; ii: Nu = ^-OH : Solução alcoólica alcalina aquosa, refluxo, 2 h; Nu = ^-OMe , ^-OEt , $i\text{-PrO}^-$: Alcóxido de sódio no correspondente álcool, refluxo, 2 h; Nu = Et_2N : Et_2NH , DMF, refluxo, 3 h; Nu = Morfolina: morfolina, DMF, piridina, refluxo, 3 h.

Esquema 43. Síntese de furo[3,2-c]quinolinas substituídas na posição 2 (**118**).

Um dos métodos de síntese de (*E*)-4-estiril-2-fenilfuro[3,2-c]quinolinas **122** foi desenvolvido no nosso grupo de investigação. A abordagem envolve a reação de acoplamento de Heck de (*E*)-2-estiril-3-iodoquinolin-(4*H*)-onas **119** com o estireno (**88a**), dando origem à formação de (*E,E*)-diestirilquinolin-4(1*H*)-onas **120**, que depois são convertidas em 2,3-diarilacridin-9(10*H*)-onas **121** e em furo[3,2-c]quinolinas **122**.⁸¹ A eletrociclicização, seguida de oxidação de **120** por refluxo em TCB ou em TCB com 10% I_2 , ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) deu origem às furoquinolinas **122** como produto maioritário e às 2,3-diarilacridin-9(10*H*)-onas **121** como produto minoritário. A presença das furoquinolinas **122** ocorre devido ao equilíbrio tautomérico (**120** \leftrightarrow **IX**) no meio reacional (**Esquema 44**).

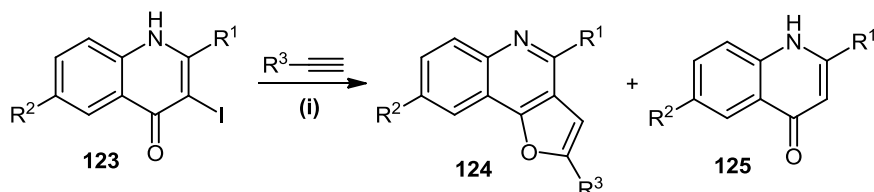


$R^1 = H, OCH_3, Cl$

Reagentes e condições: **i:** I_2 , Na_2CO_3 , THF seco, temp. amb., N_2 ; **ii:** $Pd(PPh_3)_4$, ligando [PPh_3 ou $P(o\text{-tolil})_3$], estireno (**88a**), Et_3N , MeCN ou NMP; **iii:** TCB, I_2 (10%), PTSA, refluxo.

Esquema 44. Síntese de (*E*)-4-estiril-2-fenilfuro[3,2-*c*]quinolinas (**122**) a partir de 2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**1a-c**).

Venkataraman *et al.* descreveram a síntese de furo[3,2-*c*]quinolinas partindo de 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas substituídas na posição 2 (**123**) e envolvendo Pd/C (**Esquema 45**). A reação de Sonogashira das 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas **123** em presença de um catalisador à base de paládio, iodeto de cobre, trietilamina (Et_3N) e alcino em *N,N*-dimetilformamida origina a furoquinolina **124** (22-85%) e, em alguns casos, as quinolonas não iodadas **125** (11-17%).⁸²

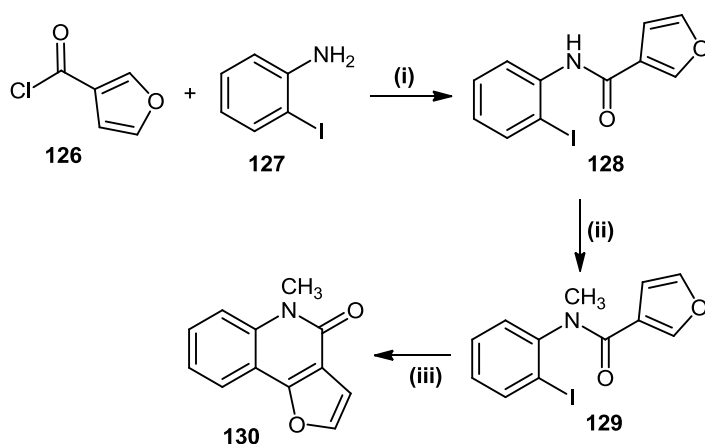


$R^1 = \text{Ph}, \text{COOCH}_3$; $R^2 = \text{H}, \text{F}$; $R^3 = \text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{OH})\text{Me}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{Ph}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Reagentes e condições: i: catalisador de paládio, CuI, Et₃N, DMF, 75-80°C, 1,5 h a 3 h.

Esquema 45. Síntese de furo[3,2-*c*]quinolinas **124** substituídas na posição 2 através da reação de iodoquinolonas **123** com alcinos.

Lindahi *et al.* desenvolveram um método de síntese da furo[3,2-*c*]quinolinona **130** que envolve primeiro a formação de uma amida ligada a um anel benzênico e a um anel de furano **128**, seguida de ciclização catalisada por paládio (**Esquema 46**).



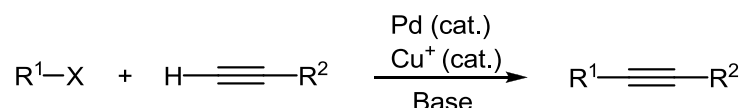
Reagentes e condições: i: tolueno, calor; ii: CH₃I, NaH, THF; iii: catalisador de Pd, dimetilacetamida (DMA) ou tolueno, KOAc, cloreto de tetrabutilamônio, 150°C, 18 h, N₂.

Esquema 46. Síntese da furo[3,2-*c*]quinolinona **130** através da ciclização da amida **129**.

A reação do cloreto de ácido **126** e com a 2-iodoanilina (**127**) dá origem à *N*-(2-iodofenil)-3-furamida (**128**) em bom rendimento (93%), que seguidamente é metilada com iodeto de metilo dando origem à amida **129** em bom rendimento, que por sua vez é ciclizada através de uma reação catalisada por paládio.⁸³

1.7. Reação de Sonogashira-Hagihara

A reação de Sonogashira-Hagihara (usualmente abreviada para reação de Sonogashira) é uma reação de acoplamento sp^2 - sp catalisada por paládio entre haletos de arilo ou alcenilo e alcinos terminais, na presença de uma base, normalmente uma amina, e geralmente de um co-catalisador de cobre(I) (**Esquema 47**). Esta reação tornou-se num dos métodos mais importantes na preparação de arilalcinos conjugados, que são precursores na síntese de produtos naturais, fármacos e materiais orgânicos moleculares.⁸⁴ O mecanismo desta reação é ainda desconhecido, no entanto existem várias propostas mecanísticas e algumas variações à reação original têm sido descritas.



R^1 = arilo, hetarilo, vinilo;

R^2 = arilo, hetarilo, alcenilo, alquilo, SiR_3

X = I, Br, Cl, OTf

Esquema 47. Esquema geral da reação de Sonogashira-Hagihara.

Em 1975, Sonogashira e Hagihara descreveram a reação de substituição catalisada por paládio,⁸⁵ a qual teve lugar de destaque devido às condições reacionais suaves que apresentava relativamente a anteriores reações de substituição de acetilenos. Anos antes ao desenvolvimento da reação de Sonogashira, Stephens e Castro descreveram uma reação de substituição de iodetos de arilo usando acetileto de cobre.⁸⁶ O uso de um catalisador de cobre na reação de acoplamento de Sonogashira catalisada por paládio, tem como objetivo a preparação dos acetiletos de cobre *in situ*. A reação de Sonogashira tornou-se num dos procedimentos mais populares para a alquinilação de haletos de arilo ou alcenilo. É importante referir que brometos e iodetos de alcenilo primário⁸⁷ e brometos de alcenilo secundário⁸⁸ têm sido alquinilados usando o procedimento da reação de Sonogashira, embora este tipo de acoplamento sp^3 - sp seja bastante recente e pouco explorado. Um aspeto interessante é que a reação de acoplamento ocorre favoravelmente sem aplicação de condições especiais quando são usados iodetos de arilo instáveis e cloretos de alcenilo, sendo ainda mais favorável quando são usados sistemas de haletos orgânicos pobres em eletrões.⁸⁹ As condições da

reação de Sonogashira são consideradas bastante suaves pelo que podem ser usados substratos termicamente sensíveis.

1.7.1. Condições reacionais

O meio reacional da reação de Sonogashira tem de ser básico para neutralizar o haleto de hidrogénio produzido como produto secundário, sendo usadas muitas vezes alquilaminas como a trietilamina e dietilamina. Estas bases podem ser usadas como solventes embora outro tipo de solventes seja também usado nestas reações, como sejam a DMF, CH_3CN e a NMP. Bases inorgânicas foram também testadas na reação de Sonogashira, como por exemplo, o carbonato de potássio ou o carbonato de cézio.^{84c,d,90} A atmosfera reacional terá de ser inerte porque usualmente os complexos de paládio são instáveis na presença de ar e o oxigénio promove a formação de acetilenos homoacoplados. No entanto, desenvolvimentos recentes aplicam organocatalisadores estáveis em atmosfera ambiente. Alguns exemplos de ligandos estáveis ao ar são o multidentado ferrocenilfosfano e o trifenilarsino.⁹¹

1.7.2. Considerações mecanísticas

A representação do mecanismo da reação de Sonogashira inclui dois ciclos independentes, o ciclo do cobre para a formação dos acetilenos de cobre e o ciclo do paládio para o acoplamento desses acetilenos com as espécies alquinilo ou arilo desejadas.

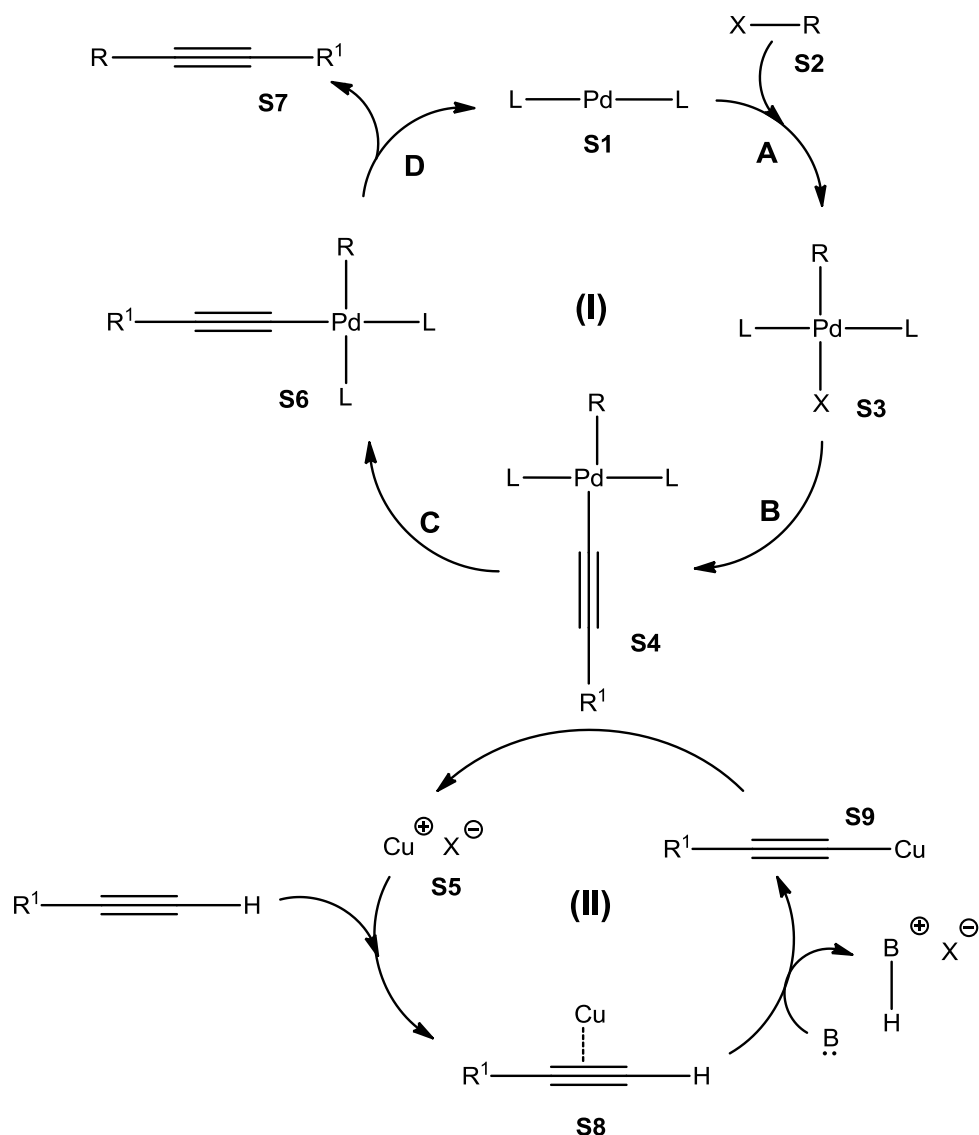
Ciclo do paládio (Esquema 48)

A primeira fase do ciclo catalítico denomina-se adição oxidativa (**A**) em que o catalisador de paládio ativo de 14 eletrões Pd^0L_2 (**S1**) reage com o haleto ou triflato de arilo (**S2**) formando o complexo de Pd(II) (**S3**). O catalisador ativado é normalmente formado a partir de fontes de paládio(II) e o meio reacional condiciona a sua formação. Esta fase considerada rápida é facilitada se na adição oxidativa da R-X ao Pd(0) o grupo X for o iodo ou OTf e se o grupo R possuir grupos sacadores de eletrões, uma vez que a ligação R-X tem de ser quebrada e a existência de grupos sacadores de eletrões diminui a densidade electrónica nesta ligação e facilitam essa quebra.

O passo seguinte é considerado o passo limitante da reação e consiste na transmetalização (**B**) do acetileto de cobre (**S9**), produzido no ciclo do cobre, ao reagente de paládio (**S3**) resultando na saída do haleto de cobre (CuX) (**S5**). Na espécie (**S4**) os ligandos estão orientados em conformação *trans*, no entanto, após uma isomerização *trans-cis* (**C**) estes adquirem conformação *cis* (**S6**). No passo final, ocorre a formação do produto (**S7**) através de uma redução eliminativa (**D**) com regeneração do reagente de paládio(0).

Ciclo do cobre (Esquema 48)

O ciclo catalítico do cobre é o que levanta mais questões mecanísticas, havendo ainda alguma controvérsia. A principal questão neste ciclo é a desprotonação do alcino terminal, pois aminas como a dietilamina ou a *N,N*-diisopropiletilamina não são básicas o suficiente para o efeito. Assim, a formação de um complexo π do alcino com o cobre (**S8**) pode estar envolvida no ciclo do cobre pois torna o próton do alcino mais ácido e de mais fácil remoção.⁹² O reagente organocobre (**S9**) é formado por remoção do próton terminal do alcino pela base e vai reagir com o complexo de paládio (**S3**), ocorrendo aqui a interação do ciclo de cobre com o ciclo do paládio e ocorrendo regeneração do iodeto de cobre (**S5**). A formação *in situ* dos acetilenos de cobre (**S9**) (**Esquema 48**) como compostos intermediários nunca foi provada, embora algumas evidências indiretas têm sido encontradas e estudos recentes de RMN mostraram que complexos π de alcinos com prata são formados numa reação de Sonogashira co-catalisada por prata.⁹³ Os acetiletos de cobre podem também estar envolvidos na formação da espécie catalítica inicial Pd^0L_2 (**S1**), através da reação com os complexos de paládio(II) formando $(-\text{C}\equiv\text{CR}^2)_2\text{L}_2$, que após eliminação redutiva irá originar a espécie catalítica ativa e alguma quantidade de diacetilenos como produtos secundários.



Esquema 48. Mecanismo proposto para a reação de Sonogashira: ciclo catalítico do paládio (I) e ciclo catalítico do cobre (II).

1.7.3. Reação de Sonogashira sem cobre

A adição de cobre à reação de Sonogashira tem algumas desvantagens pelo facto de este ser pouco favorável para o ambiente e também de difícil recuperação. Além disso, a geração *in situ* de acetilenos de cobre normalmente dá origem, juntamente com os outros produtos da reação, a produtos de homoacoplamento dos alcinos terminais (reação de Glaser)⁹⁴ quando ocorre exposição ao ar ou a agentes oxidativos. Tendo em conta estas questões, vários esforços têm sido efetuados para desenvolver um procedimento da reação de Sonogashira mas sem a presença do co-catalisador. Muitas

vezes utiliza-se um excesso de base (especificamente são usadas aminas, tal como aminas secundárias, piperidina e diisopropilamina) que, neste tipo de condições assume um papel crucial sendo usada em muitos casos como solvente da reação.⁹⁵ Este aspeto faz, no entanto, diminuir um dos objetivos de tornar este protocolo mais favorável para o ambiente. Existem procedimentos da reação de Sonogashira com dicloreto de paládio(II) ou acetato de paládio(II) na ausência de co-catalisador. No entanto, sabe-se que estes reagentes de paládio podem apresentar pequenas quantidades de cobre o que pode colocar em causa as reações de Sonogashira sem cobre.⁹⁶ Além disso, a reação de Sonogashira sem cobre levanta ainda mais questões relativamente aos aspetos mecanísticos.

2. NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

A nomenclatura dos compostos apresentados segue as regras aplicadas pela IUPAC.⁹⁷

2.1. Quinolin-4(1*H*)-ona, 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona, (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas e 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-onas

A quinolin-4(1*H*)-ona (**131**), 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas **132** e **135**, as (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**133a**, **136a-e**) e as 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-onas (**134a**, **137a**) são compostos constituídos por uma unidade estrutural de quinolin-4(1*H*)-ona (benzo- γ -piridona), a qual se pode encontrar substituída na posição 3 por um átomo de iodo, um grupo estirilo e por um grupo arilvinilo, respetivamente. As (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas são designados por *E* de acordo com a configuração *trans* apresentada pela ligação dupla do grupo estirilo (**Figura 67**).⁹⁸

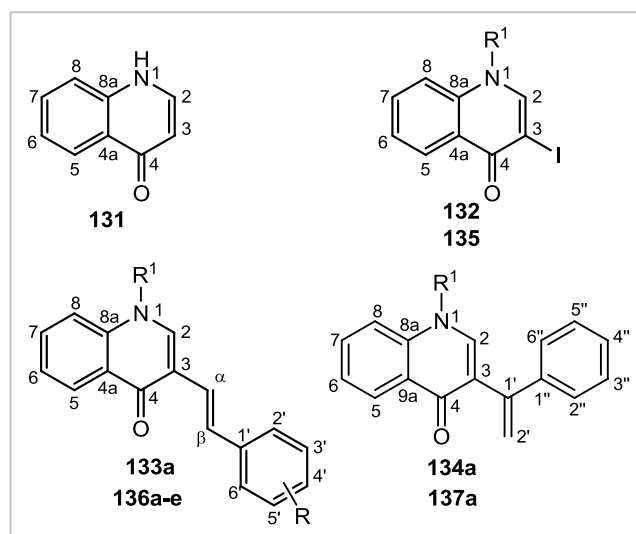


Figura 67. Representação estrutural e respetiva numeração das quinolin-4(1*H*)-onas **131**, **132** e **135**, (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **133a** e **136a-e** e 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-onas **134a** e **137a**.

2.2. 2-Arilfuro[3,2-*c*]quinolinas e 2-aryl-3-(ariletilnil)furo[3,2-*c*]quinolinas

As 2-aryl-furo[3,2-*c*]quinolinas **138a-e** são compostos constituídos por uma unidade estrutural de quinolina (benzo[*b*]piridina) que se encontra fundida com um anel furano.

A numeração dos átomos dos sistemas fundidos requer a representação da molécula na forma e orientação estipuladas pela IUPAC.⁹⁹ Assim para atribuir a nomenclatura da furoquinolina, a molécula deve ser orientada por forma a que: a) tenha o maior número de anéis *orto*-fundidos numa linha horizontal; b) a que tenha o maior número de anéis no quadrante superior direito [**Figura 68 (a)**]. Depois de escolhida a orientação correta, a numeração faz-se no sentido dos ponteiros do relógio e começando no anel mais acima do quadrante superior direito, sendo que o localizador 1 é atribuído ao átomo mais próximo da ligação de fusão do anel selecionado e os átomos de carbonos comuns a dois ou mais anéis não são incluídos na numeração normal [**Figura 68 (b)**]. Como na estrutura existe mais do que um componente heterocíclico, a escolha do componente parental deve ser efetuada optando pelo componente que tiver átomos de nitrogénio (quinolina).

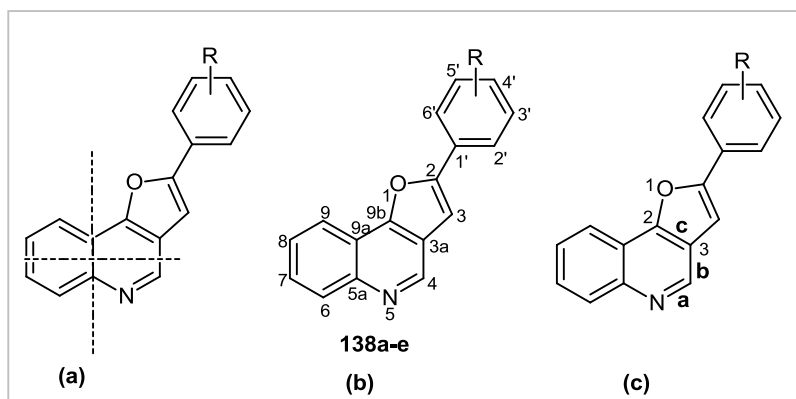


Figura 68. Estrutura e respetiva numeração das 2-aryl-furo[3,2-*c*]quinolinas (**138a-e**).

No nome do sistema fundido a ligação de fusão é indicada por letras e números entre parêntesis rectos [3,2-*c*], em que a ligação de fusão do heterociclo parental é indicada com uma letra minúscula em itálico (*c*) e a ligação de fusão do outro componente é indicada com números (3, 2) (escritos pela ordem em que são encontrados no sistema fundido) [**Figura 68 (c)**].¹⁰⁰

A numeração aplicada às 2-*aril*-3-(*ariletilinil*)furo[3,2-*c*]quinolinas **139a,b** é bastante semelhante à usada nas 2-*aril*furo[3,2-*c*]quinolinas **138a,b**, a única diferença é a presença na posição 3 de um grupo *ariletilinil* (**Figura 69**).

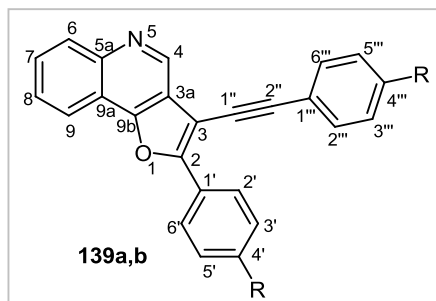


Figura 69. Representação estrutural e respectiva numeração das 2-fenil-3-(*ariletilinil*)furo[3,2-*c*]quinolinas (**139a,b**).

2.3. 2-Fenil-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona e 2-fenil-3-(*feniletilinil*)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona

A 2-fenil-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**) e 2-fenil-3-(*feniletilinil*)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**141**) são constituídas por um núcleo quinolin-2(1*H*)-ona (componente parental) fundido com um anel furano. A atribuição da numeração destes compostos é semelhante à da 2-*aril*furo[3,2-*c*]quinolina (**138a**) (**Figura 70**).

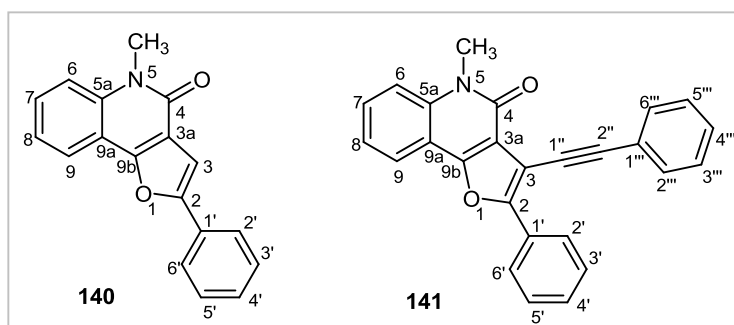


Figura 70. Estrutura e respectiva numeração da 2-fenil-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**) e 2-fenil-3-(*feniletilinil*)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**141**).

3. SÍNTESE DE (*E*)-3-ESTIRILQUINOLIN-4(1*H*)-ONAS E DERIVADOS DE FURO[3,2-*c*]QUINOLINAS ATRAVÉS DE REAÇÕES CATALISADAS POR PALÁDIO

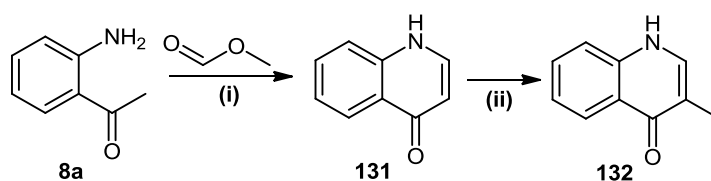
3.1. Síntese de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas através de reações de Heck

Nesta parte do trabalho vai ser abordada a reatividade da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) em de reações de Heck usando como alkenos alguns derivados do estireno (**88a-e**), as quais permitem a síntese de novas (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas.

3.1.1. Síntese da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona

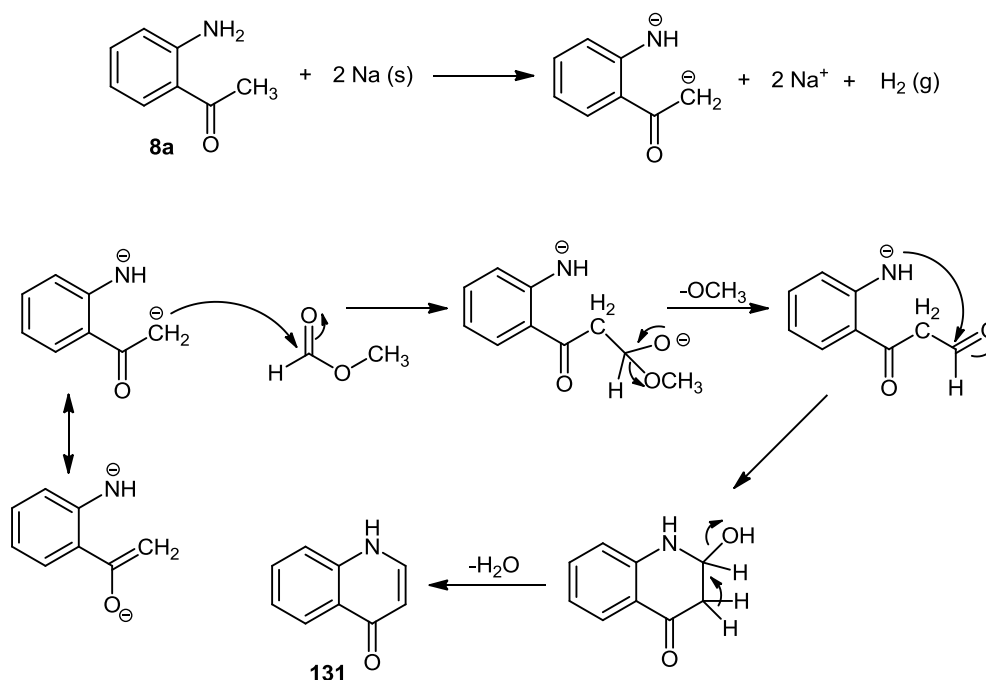
O processo usado na síntese da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**) é análogo ao usado na síntese de cromonas simples, a qual é efetuada a partir da 2'-hidroxiacetofenona com o formato de metilo na presença de sódio metálico.¹⁰¹ Assim, a quinolin-4(1*H*)-ona (**131**) foi sintetizada em bom rendimento (78%) a partir da reação da 2'-aminoacetofenona (**8a**) com o formato de metilo na presença de sódio metálico a 40°C (**Esquemas 49 e 50**).

A 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) foi obtida em bom rendimento (81%) sem necessidade de purificação, através de um método descrito para a iodação de 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas,¹⁰² que envolve o tratamento da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**) com iodo na presença de carbonato de sódio em THF seco à temperatura ambiente (**Esquema 49**).



Reagentes e condições: i: Na, 40°C, 6 h; N₂; ii: I₂, Na₂CO₃, THF seco, temp. amb., 6 h.

Esquema 49. Síntese da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**).

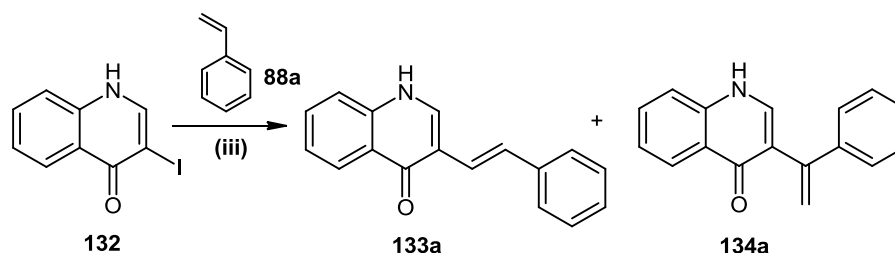


Esquema 50. Mecanismo proposto para a síntese da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**).

3.1.2. Síntese de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

3.1.2.1. Reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona com o estireno

Efetuuou-se um estudo das condições da reação de Heck para a obtenção da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) (**Tabela 16**) (**Esquema 51**) utilizando acetato de paládio(II) como pré-catalisador e trifenilfosfina (PPh₃) como ligando, sendo necessário ocorrer uma redução *in situ* do pré-catalisador a paládio(0) antes deste entrar no ciclo catalítico da reação de Heck. Nestas condições, a (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) foi obtida em baixo rendimento (20%), quando se usava como base a trietilamina a 100°C durante 5 h (**Entrada 1, Tabela 16**). A alteração da temperatura para 150°C ou o tempo da reação para 24 h não levou a melhores resultados (**Entradas 2 e 3, Tabela 16**). Quando foram usadas as condições de Heck-Jeffery a 100°C durante 5 h, o produto pretendido **133a** foi também obtido em rendimento baixo (20%) (**Entrada 4, Tabela 16**). Por outro lado, o uso de tri(*o*-tolil)fosfina (*o*-TTP) leva a que o produto maioritário obtido seja a 3-(1-feniletinil)quinolin-4(1*H*)-ona (**134a**), um regioisómero ramificado, cuja possível formação durante o ciclo de Heck é descrita na literatura (**Entrada 5, Tabela 16**) (**Esquema 51**).⁵⁴



Reagentes e condições: iii: Condições da reação de Heck (**Tabela 16**)

Esquema 51. Reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) com o estireno (**88a**).

As melhores condições reacionais foram obtidas quando o composto **132** foi tratado com paládio(0), [Pd(PPh₃)₄], na presença de PPh₃ como ligando e trietilamina como base, a 100°C durante 5 h (**Entrada 6, Tabela 16**). Nestas condições, a (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) foi obtida em rendimento moderado (46%), tendo sido encontrados vestígios do produto secundário **134a** e recuperando-se 10% de reagente de partida **132**. Sabendo que muitas vezes o Pd(PPh₃)₄ pode ser menos ativo como catalisador pelo facto de estar ligado a muitos ligandos para permitir a coordenação de alguns reagentes, este resultado foi de certa forma, inesperado.

Todas as condições testadas na reação de acoplamento da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) com o estireno (**88a**) levam à formação da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) em rendimentos baixos a moderados (**Tabela 16**) e também a um difícil processo de purificação. Além disso, não só o produto linear **133a** é obtido, mas também o regioisómero ramificado **134a**. Estes resultados levam a concluir que a reação procede por duas formas: a via iónica, levando à formação do produto ramificado e a via neutra que conduz à formação da variante linear do produto.

Tabela 16. Condições experimentais da reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) com o estireno (**88a**).

Entrada	Condições ^(a)	Rendimentos(%)	
		133a	134a
1	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , Et ₃ N, NMP, 5 h, 100°C	16	---
2	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , Et ₃ N, NMP, 5 h, 150°C	20	---
3	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , Et ₃ N, NMP, 24 h, 100°C	8	2
4	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , K ₂ CO ₃ / TBAB, NMP, 5 h, 100°C	20	---
5	Pd(OAc) ₂ , o-TTP, Et ₃ N, NMP, 5 h, 100°C	10	16
6 ^(b)	Pd(PPh ₃) ₄ , PPh ₃ , Et ₃ N, NMP, 5 h, 100°C	46	Vestígios
7	Pd(PPh ₃) ₄ , o-TTP, Et ₃ N, NMP, 5 h, 100°C	16	Vestígios
8	Pd(PPh ₃) ₄ , PPh ₃ , Et ₃ N, NMP, 5 h, 130°C	28	---
9	NMP, NaOAc, Pd/C, 6 h, 140°C	8	---

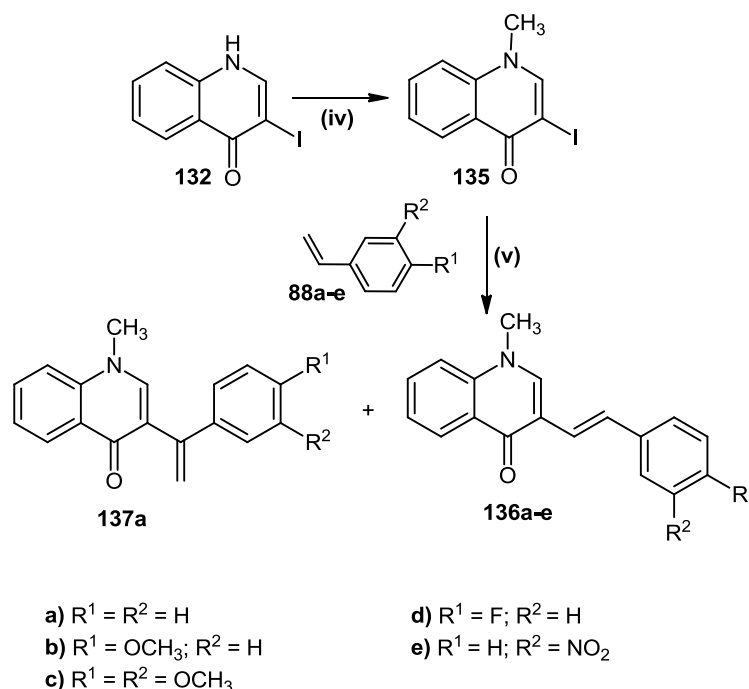
^(a)As reações foram efetuadas usando 5 equiv. de estireno, 0,1 equiv. de ligando e 1 equiv. de base. ^(b)10% de reagente de partida **132** foi recuperado. o-TTP = tri(*orto*-tolil)fosfina. TBAB = brometo de tetrabutilamônio.

Assim e de forma a contornar estes problemas, decidiu-se alterar a estratégia de síntese e optou-se por proteger o grupo amina da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**), por forma a alterar a sua reatividade.

Posto isto, a 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) foi protegida com o grupo metilo, por tratamento do composto **132** com um excesso de iodeto de metilo na presença da base suportada 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno em poliestireno (PS-TBD), levando à formação da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) em bom rendimento (95%) (**Esquema 52**). As condições de metilação aplicadas tinham sido já utilizadas pelo nosso grupo e não levantaram problemas de regioseletividade. Tal como está previsto na literatura, a metilação de 4-quinolonas halogenadas na posição 3 leva geralmente à formação apenas do composto *N*-metilado. A regioseletividade observada pode ser justificada pelo facto das 4-quinolonas halogenadas existirem na forma do tautómero NH, tanto em solventes polares, como em estado sólido.¹⁰³

3.1.2.2. Reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona com estirenos

Na **Tabela 17** são apresentadas as várias condições testadas para a reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) com o estireno (**88a**) (**Esquema 52**). Verifica-se que as condições que levam ao melhor rendimento de **136a** (55%) são as da **Entrada 1**, onde o composto **135** é tratado com 5 equiv. de estireno (**88a**), 0,05 equiv. de Pd(PPh₃)₄, 0,1 equiv. de PPh₃ e 1 equiv. de trietilamina em *N*-metil-2-pirrolidona. Nestas condições também se obteve o regioisômero 3-(1-feniletênil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**137a**) como produto secundário (14%) e recuperou-se 8% de reagente de partida **135**.



Reagentes e condições: iv: CH₃I, PS-TBD, THF seco, 40°C, 3 h; v: Reação de Heck em condições de aquecimento clássico (**Tabelas 17 e 19**) e sob irradiação com MW (**Tabelas 18 e 19**).

Esquema 52. Proteção do grupo amina da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) e reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) com os estirenos **88a-e**.

Algumas modificações foram efetuadas ao procedimento experimental, como por exemplo aumentar a quantidade de catalisador (**Entrada 2, Tabela 17**), alterar a fonte de catalisador de paládio(0) para paládio(II) (**Entrada 3, Tabela 17**) e alterar o solvente de NMP para acetonitrilo (**Entrada 4, Tabela 17**), mas não levaram a um aumento dos rendimentos da quinolona esperada **136a**. É importante referir que nestas condições o

produto secundário **137a** não foi encontrado ou foi encontrado em rendimentos muito baixos.

Tabela 17. Reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) com o estireno (**88a**).

Entrada	Condições ^(a)	Rendimentos(%)	
		136a	137a
1 ^(b)	0,05 equiv. Pd(PPh ₃) ₄ , PPh ₃ , Et ₃ N, NMP, 5 h, 100°C	55	14
2	0,1 equiv. Pd(PPh ₃) ₄ , PPh ₃ , Et ₃ N, NMP, 5 h, 100°C	42	---
3	0,05 equiv. PdCl ₂ , PPh ₃ , Et ₃ N, NMP, 5 h, 100°C	40	3
4	0,05 equiv. Pd(PPh ₃) ₄ , PPh ₃ , Et ₃ N, CH ₃ CN, 5 h, 100°C	22	---

^(a)As reações foram efetuadas usando 5 equiv. de estireno, 0,1 equiv. de ligando, 1 equiv. de base em 3 ml de solvente. ^(b)8% de reagente de partida foi recuperado.

O já referido benefício da radiação de micro-ondas em síntese orgânica e o facto de esta ser uma área em desenvolvimento, levou a que se explorasse igualmente a reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) com o estireno (**88a**) sob irradiação com micro-ondas (**Tabela 18**). Hua-Du *et al.* estudaram a reação de Heck promovida por micro-ondas de haletos de arilo usando o sistema catalítico Pd(OAc)₂/K₃PO₄ sem aplicação de ligando e sem solvente.¹⁰⁴ Tendo em conta este estudo testaram-se condições similares no tratamento do composto **135** com estireno (**88a**) usando Pd(OAc)₂ como catalisador e K₃PO₄.H₂O em alumina neutra e na ausência de ligando e de solvente. Estas condições levaram à síntese do produto pretendido **136a** em rendimentos baixos (23%) (**Entrada 1, Tabela 18**). Alterando o tipo de catalisador para uma fonte de paládio(0), o Pd(PPh₃)₄ (**Entrada 2, Tabela 18**), houve um pequeno aumento do rendimento da quinolona **136a** (39%) e também a formação do regioisómero ramificado **137a** como produto minoritário (6%), recuperando-se 7% de reagente de partida **135**.

Tabela 18. Reação de Heck 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) com o estireno (**88a**) sob irradiação com micro-ondas (MW).

Entrada	Condições ^(a) / Programa MW	Rendimentos (%)	
		136a	137a
1	0,05 equiv Pd(OAc) ₂ , 3 equiv. K ₃ PO ₄ .H ₂ O em alumina neutra / 800 W, 80 min.	23	---
2^(b)	0,05 equiv Pd(PPh ₃) ₄ , 3 equiv K ₃ PO ₄ .H ₂ O em alumina neutra / 800 W, 80 min.	39	6
3	0,05 equiv Pd(OAc) ₂ , 1,5 equiv Et ₃ N, CH ₃ CN / 170°C, 20 min.	30	10
4	0,05 equiv. Pd(PPh ₃) ₄ , 0,1 equiv. PPh ₃ , 1 equiv. Et ₃ N, NMP / 100°C, 90 min.	40	---

^(a) As reações foram efetuadas com 5 equiv. de estireno. **Entradas 3 e 4** foram efetuadas em vaso fechado; **entradas 1 e 2** foram efetuadas em vaso aberto. ^(b) 7% de reagente de partida foi recuperado.

Glasnov *et al.* estudaram reações de Heck na ausência de ligando em modo Batch com aquecimento de micro-ondas.¹⁰⁵ Com base neste estudo, tratou-se a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) com estireno (**88a**) na presença de acetato de paládio(II), trietilamina em acetonitrilo, a 170°C durante 20 min. (**Entrada 3, tabela 18**), e nestas condições não houve um aumento do rendimento do composto pretendido **136a** (30%), mas verificou-se um aumento do rendimento do produto secundário **136a** (10%). Aplicaram-se as mesmas condições da **Entrada 3, Tabela 18** alterando o catalisador para Pd/C e apenas se recuperou o reagente de partida **135** (38%). Como estas condições não levaram a resultados satisfatórios, testaram-se as condições usadas em aquecimento clássico, ou seja, 0,05 equiv. de Pd(PPh₃)₄, 0,1 equiv. de PPh₃, 1 equiv. de Et₃N em NMP e a mistura reacional foi submetida a irradiação com micro-ondas durante 1,5 h obtendo-se o composto **136a** num rendimento de 40%. (**Entrada 4, Tabela 18**).

Seguidamente, estendeu-se o estudo da reatividade da quinolona **135** com derivados do estireno **88b-e** com o intuito de otimizar a síntese das várias (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136b-e**.

As tentativas de preparar as (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **136b,c** por tratamento do composto **135** com os estirenos **88b,c** usando as condições ótimas estabelecidas para a formação do derivado **136a** (**Entrada 1, Tabela 17**) não levaram aos resultados esperados, obtendo-se os compostos pretendidos em baixos rendimentos (**136b**: 15%;

136c: 30%). A alteração da quantidade de catalisador [de 0,05 equiv. para 0,1 equiv. de Pd(PPh₃)₄] e da temperatura (de 100°C para 130°C) não conduziram a melhores resultados. Consequentemente, foram testadas outras condições e os compostos desejados **136b,c** foram obtidos em bons rendimentos (55-59%) quando o composto **135** foi tratado com os estirenos **88b,c** na presença de uma fonte de paládio(II) [cloreto de paládio(II)] como catalisador, PPh₃, Et₃N e usando NMP como solvente em condições de aquecimento clássico (**Tabela 19**). Estas condições proporcionaram também a síntese da (*E*)-3-(4-fluoroestiril)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**136d**) (56%), tendo-se verificado a existência de vestígios do produto secundário **137d** no meio reacional (**Tabela 19**). Quando o catalisador é alterado para Pd(PPh₃)₄, **136d** é obtido em rendimentos ligeiramente menores (50%). Por outro lado, o composto **136e** foi obtido em bom rendimento (65%) usando como catalisador o Pd(PPh₃)₄, tendo sido obtido em baixo rendimento (20%) quando se usou PdCl₂(II).

As reações de Heck para a síntese de (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136b-e** foram também efetuadas sob irradiação com micro-ondas, nas mesmas condições aplicadas para as condições de aquecimento clássico (**Tabela 19**). Apesar do tempo de reação baixar significativamente (1,5 h em vez de 5 h), os compostos **136b-e** foram obtidos em rendimentos mais baixos (30-48%) do que em condições de aquecimento clássico (55-65%) (**Tabela 19**). Nestas condições foram encontrados no meio reacional vestígios dos regioisómeros **137b,c**.

Tabela 19. Condições otimizadas da reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) com os estirenos **88b-e**.

Composto	Catalisador	Rendimentos(%) Condições de aquecimento clássico ^(a)	Rendimentos(%) MW ^(b)
136b	PdCl ₂	59	36
137b		---	Vestígios
136c	PdCl ₂	55	30
137c		---	Vestígios
136d	PdCl ₂	56	48
137d		Vestígios	---
136e	Pd(PPh ₃) ₄	65	45
137e		---	---

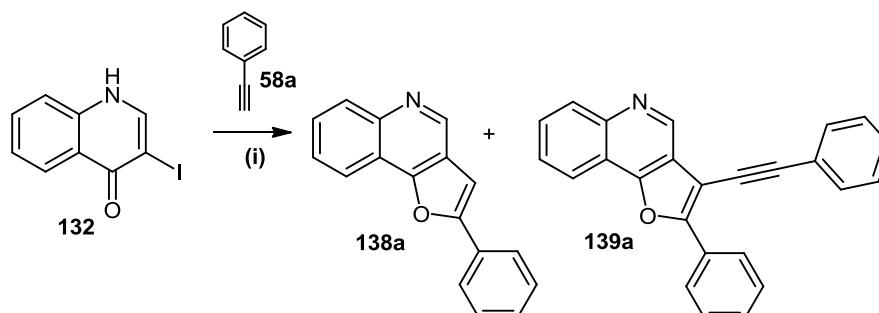
^(a) 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) foi tratada com 5 equiv. do estireno apropriado **88b-e**, 0,05 equiv. de catalisador, 0,1 equiv. de PPh₃ e 1 equiv. de Et₃N, em 3 ml de NMP, a 100°C durante 5 h. ^(b) A reação sob irradiação com MW foi efetuada a 100°C durante 1,5 h em vaso fechado.

3.2. Síntese de furo[3,2-c]quinolinas e furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-onas: reatividade de 3-iodoquinolin-4(1H)-onas em reações de Sonogashira

Nesta parte do trabalho, irá ser abordada a reatividade da 3-iodo-quinolin-4(1H)-ona (**132**) e da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) em reações de Sonogashira com arilacetilenos **58a-e**.

3.2.1. Síntese de furo[3,2-c]quinolinas

Iniciou-se o estudo da reatividade da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) usando o fenilacetileno (**58a**) como alcino para estabelecer as condições ótimas desta reação. O composto **132** foi tratado com 1 equiv. de fenilacetileno (**58a**), 18 equiv. de trietilamina usando um sistema catalítico de Pd(PPh₃)₄ / CuI (5 mol% / 10 mol%) em acetonitrilo como solvente a 90°C durante 3,5 h (**Entrada 1, Tabela 20**).¹⁰⁶ O composto pretendido 2-fenilfuro[3,2-c]quinolina (**138a**) foi obtido em rendimento moderado (40%) (**Esquema 53**).



Reagentes e condições: i: Condições da reação de Sonogashira (**Tabela 21**).

Esquema 53. Reação de Sonogashira entre a 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) e o fenilacetileno **58a**.

Tendo em conta o moderado rendimento obtido na reação de Sonogashira, testou-se o impacto da adição do ligando trifenilfosfina no meio reacional (**Entrada 2, Tabela 20**). A reação prolongou-se até ao consumo total do reagente de partida e o produto **138a** foi obtido em menor rendimento (27%). Nestas condições obteve-se também como produto a 2-fenil-3-(feniletinil)furo[3,2-c]quinolina **139a** em baixo rendimento (5%) (**Esquema 53**).

Seguidamente, efetuou-se a reação com menor quantidade de base (2 equiv.) (**Entrada 4, Tabela 20**), mas verificou-se que esta alteração conduzia a uma baixa reatividade (recuperação de 52% de reagente de partida), devido exatamente à baixa solubilidade da quinolona **132** no meio reacional. Nem usando a *N*-metil-2-pirrolidona como solvente se obtiveram melhores resultados, obtendo-se uma grande degradação no meio reacional e a furoquinolina **138a** em baixo rendimento (36%). Também nestas condições observaram-se vestígios do produto secundário **139a** e recuperou-se 33% de reagente de partida **132** (**Entrada 10, Tabela 20**). Estes resultados levaram a considerar um aumento da basicidade do meio reacional usando como solvente uma mistura de 2:1 (triethylamina:acetonitrilo), onde a base fará também papel de solvente. Nestas condições a 2-fenilfuro[3,2-c]quinolina (**138a**) foi obtida em rendimento baixo (34%) e foi isolado uma pequena quantidade de produto secundário **139a** (7%) (**Entrada 6, Tabela 20**). Nem mesmo quando se usou a triethylamina como solvente o resultado foi melhor (**Entrada 7, Tabela 20**). Tendo em conta que na literatura estão descritas reações de Sonogashira sem co-catalisador, optou-se por usar um sistema catalítico apenas à base de paládio(0). No entanto, esta condição levou à síntese do produto **138a** em rendimento muito baixo (9%) e à recolha do produto secundário **139a**, embora também em baixo rendimento, como produto maioritário (11%). Neste caso recuperou-se 17% de reagente de partida **132** (**Entrada 11, Tabela 20**). Este ensaio levou-nos a concluir que a adição do cobre é essencial, no entanto, como se usaram reagentes comerciais, ficará sempre a dúvida se o catalisador de paládio utilizado poderá ou não estar contaminado com cobre.

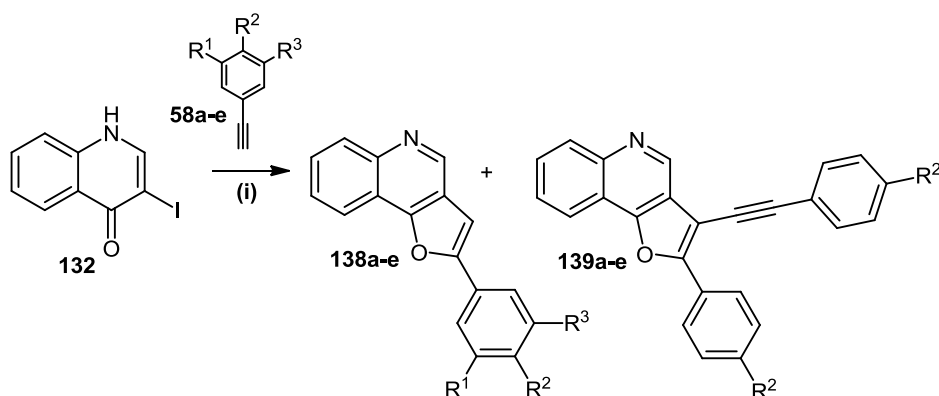
As melhores condições foram obtidas quando a reação de Sonogashira da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) com o fenilacetileno (**58a**) se efectuou com um sistema catalítico de 5 mol% PdCl₂(PPh₃)₂ / 4 mol% CuI e como solvente uma mistura de 1:2 de triethylamina:acetonitrilo, a 60°C durante 2 h (**Entrada 8, Tabela 20**).¹⁰⁷ Nestas condições o produto desejado **138a** foi obtido em bom rendimento (62%) e 10% do produto secundário **139a** foi isolado. Quando se alterou o tipo de base de triethylamina para carbonato de cézio, mantendo as restantes condições de reação verificou-se uma diminuição substancial rendimento da furoquinolina **138a** (3%), obtendo-se o produto **139a** como produto maioritário (9%) (**Entrada 9, Tabela 20**).

Com base no estudo de Li *et al.*¹⁰⁸ cujo sistema catalítico CuI/DABCO foi aplicado com sucesso a reações de Sonogashira, optou-se por testar este sistema catalítico utilizando carbonato de cézio como base e DMF seca como solvente a 140°C durante 48h (**Entrada 5, Tabela 20**). Embora esta fosse uma estratégia excelente pelo facto de

se tornar um sistema catalítico muito menos dispendioso, nestas condições os compostos **138a** e **139a** foram obtidos em rendimentos muito baixos (7%).

Pelo facto de existirem um número considerável de referências na literatura de reações de Sonogashira que são efetuadas em meio aquoso, optou-se por efetuar a reação de Sonogashira da quinolona **132** com o fenilacetileno (**58a**) em água. No entanto, não ocorreu formação de produto, recuperando-se quase quantitativamente o reagente de partida **132** (**Entrada 3, Tabela 20**).

Assim, após encontrar as condições ótimas para a reação de Sonogashira da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) com o fenilacetileno (**58a**), estudou-se a reatividade da quinolona **132** com outros arilacetilenos **58b-e** (**Esquema 56**).



- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| a) $R^1 = R^2 = R^3 = H$ | d) $R^1 = R^3 = H; R^2 = Cl$ |
| b) $R^1 = R^3 = H; R^2 = OCH_3$ | e) $R^1 = R^3 = H; R^2 = NO_2$ |
| c) $R^1 = R^3 = OCH_3; R^2 = H$ | |

Reagentes e condições: i: Condições da reação de Sonogashira (**Tabelas 21, 22 e 23**).

Esquema 56. Reação de Sonogashira da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) com arilacetilenos **58a-e**.

Na aplicação das condições otimizadas à reação da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) com o 4-etinilanisole (**58b**), a furoquinolina **138b** foi obtida em baixo rendimento (26%) bem como o produto secundário **139b** (6%) (**Entrada 1, Tabela 21**). Nem mesmo quando se diminuiu a temperatura da reação os resultados foram melhores (**Entrada 2, Tabela 21**). Alterou-se a fonte de paládio [de paládio(II) para paládio(0)] e ao tratar o composto **132**

Tabela 20. Reação de Sonogashira da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**), com o fenilacetileno (**58a**).

Entrada	Condições						Rendimentos (%)	
	Solvente	Alcino (58a) (equiv.)	Ligando	Base (equiv.) ou Relação Base/Solvente	Catalisadores	Tempo/Temp.	138a	139a
1	CH ₃ CN	1	---	18 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol % CuI	1,5 h 90°C	40	---
2	CH ₃ CN	1	2 mol% PPh ₃	18 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol % CuI	24 h 90°C	27	5
3^(a)	H ₂ O	1,2	2 mol% PPh ₃	2 equiv. pirrolidina	5 mol% PdCl ₂ 5 mol% CuI	9h 120°C	---	---
4^(b)	CH ₃ CN	1	---	2 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol % CuI	48 h 90°C	9	
5	DMF	1,2	20 mol% DABCO	2 equiv. Cs ₂ CO ₃	10 mol% CuI	48 h 140°C	7	7
6	CH ₃ CN	1	---	2 Et ₃ N/1 solvente	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol % CuI	3,25 h 70°C	34	7
7	---	1	---	Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol % CuI	3 h 70°C	17	6
8	CH ₃ CN	2	---	1 Et ₃ N/2 solvente	5 mol% PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 4 mol% CuI	2 h 60°C	63	10
9^(c)	CH ₃ CN	2	---	3 equiv. Cs ₂ CO ₃	5 mol% PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 4 mol% CuI	25 h 60°C	3	9
10^(d)	NMP	2	---	3 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 4 mol % CuI	4 h 80°C	36	Vestígios
11^(e)	CH ₃ CN	2	---	1 Et ₃ N/2 solvente	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄	3 h 60°C	9	10
12	CH ₃ CN	2	---	1 Et ₃ N/2 solvente	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄	15 min. 90°C	36	---

^(a)recuperação quase quantitativa do reagente de partida; ^(b) 52% de reagente de partida foi recuperado; ^(c)19% de reagente de partida foi recuperado; ^(d) 33% de reagente de partida foi recuperado; ^(e)17% de reagente de partida foi recuperado.

com 5 mol% Pd(PPh₃)₄ / 4 mol% CuI numa mistura 2:1 acetonitrilo:triethylamina a 70°C durante 75 min. o produto desejado **138b** foi obtido em rendimento ligeiramente superior (30%) (**Entrada 3, Tabela 21**). As melhores condições reacionais foram encontradas quando se diminuiu o tempo de reação de 75 min. para 15 min, obtendo-se a fenil[3,2-c]quinolina **138b** em bom rendimento (55%) e isolando-se também o produto secundário **139b** (12%) (**Entrada 4, Tabela 21**).

Tabela 21. Reação de Sonogashira da 3-iodoquinolin-(1H)-ona (**132**) com o 4-etinilanisole (**58b**).

Entrada	Condições ^(a)	Rendimentos (%)	
		138b	139b
1	5 mol% PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ / 4 mol% CuI, 80°C, 75 min.	26	6
2	5 mol% PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ / 4 mol% CuI, 60°C, 20 h	19	9
3	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ / 4 mol% CuI, 70°C, 75 min.	30	7
4	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ / 4 mol% CuI, 70°C, 15 min.	55	12
5	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ / 4 mol% CuI, 90°C, 15 min.	34	5

^(a)As reações foram efetuadas usando 2 equiv. de 4-etinilanisole (**58b**) e uma mistura de CH₃CN:Et₃N (2:1).

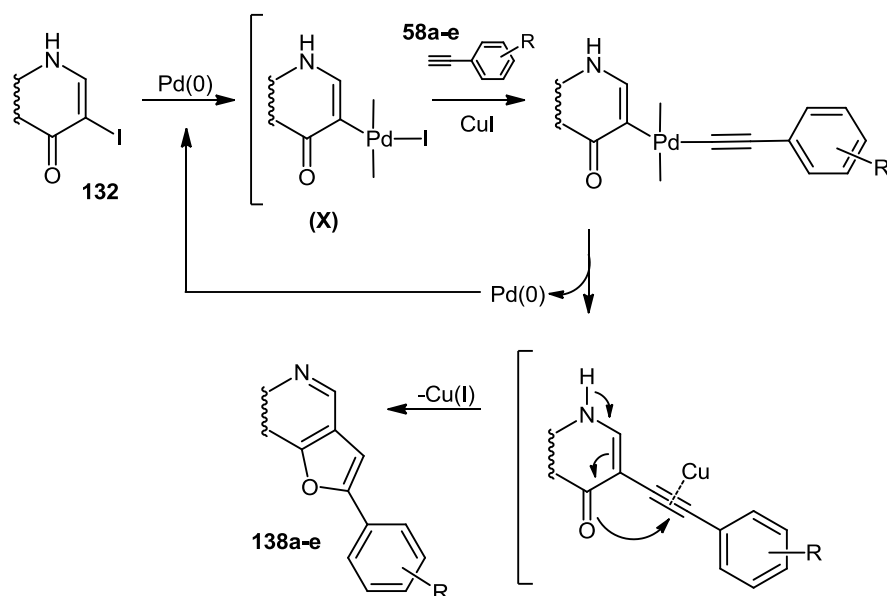
Tratando a 3-iodoquinolona (**132**) com o alcino **58c** e usando o sistema catalítico Pd(PPh₃)₄ / CuI e uma mistura de acetonitrilo:triethylamina (2:1) a 70°C durante 15 min, obteve-se a furoquinolina desejada **138c** em bom rendimento (70%). Verificou-se que ao alterar a temperatura para 90°C, produto **138c** foi obtido ainda em melhor rendimento (79%) (**Tabela 22**). Ao usar estas condições na reação da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) com o 4-clorofenilacetileno **58d**, e efetuando a mesma alteração de temperatura verifica-se que o rendimento do produto desejado **138d** aumenta de 59% para 69% (**Tabela 22**). O mesmo acontece na síntese da furoquinolina **138e**, ocorrendo um aumento de rendimento deste produto de 40% para 50% quando se altera a temperatura de 70°C para 90°C (**Tabela 22**). Há que referir que para estes últimos derivados (**c,d** e **e**) não se encontrou o produto secundário **139** isolado para os derivados **a** e **b**.

Tabela 22. Condições reacionais otimizadas para a síntese das furo[3,2-c]quinolinas **138a-e**.

Derivados	Condições ^(a)	Rendimentos (%)	
		138	139
a	5 mol% PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , 4 mol% CuI, 60°C, 2h	63	10
b	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ / 4 mol% CuI, 70°C, 15 min.	55	12
c	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ / 4 mol% CuI, 90°C, 15 min.	79	---
d		69	---
e		50	---

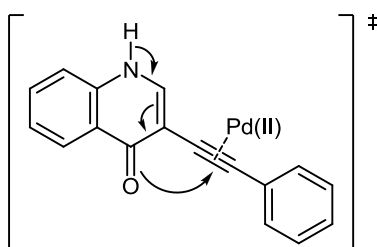
^(a)As reações foram efetuadas usando 2 equiv. de alcino e uma mistura de CH₃CN:Et₃N (2:1).

Num dos mecanismos propostos, as furoquinolinas **138a-e** são formadas a partir de uma ciclização intramolecular onde o cobre é um elemento ativo. Primeiro ocorre a inserção do alcino na molécula através da reação de Sonogashira típica, em que a espécie de Pd(0) ativa é gerada *in situ* e vai catalisar o acoplamento da quinolona halogenada **132** com os acetilenos de cobre [gerados *in situ* a partir do alcino terminal – ciclo do cobre (**Esquema 48**)] via o intermediário (**X**) (**Esquema 54**) e levando à síntese da 3-alquilquinolin-4(1H)-ona. A ligação tripla da quinolona gerada é ativada através da complexação com sais de cobre(I), proporcionando o ataque nucleofílico do oxigénio do grupo carbonilo à ligação tripla coordenada e resultando na ciclização com subsequente transferência de um protão, originando as furoquinolinas desejadas (**138a-e**), ocorrendo regeneração do ião metálico Cu(I) (**Esquema 54**).¹⁰⁹ O grupo amina da quinolin-4(1H)-ona tem um papel fundamental no passo da ciclização facilitando a participação do oxigénio ligado ao carbono C-4 no ataque nucleofílico. O meio básico proporciona também uma maior solubilidade do reagente de partida **132**. Este tipo de ciclização é normalmente denominada por *síntese de indóis por Castro*.¹¹⁰



Esquema 54. Mecanismo proposto para a síntese das furoquinolinas **138a-e**.

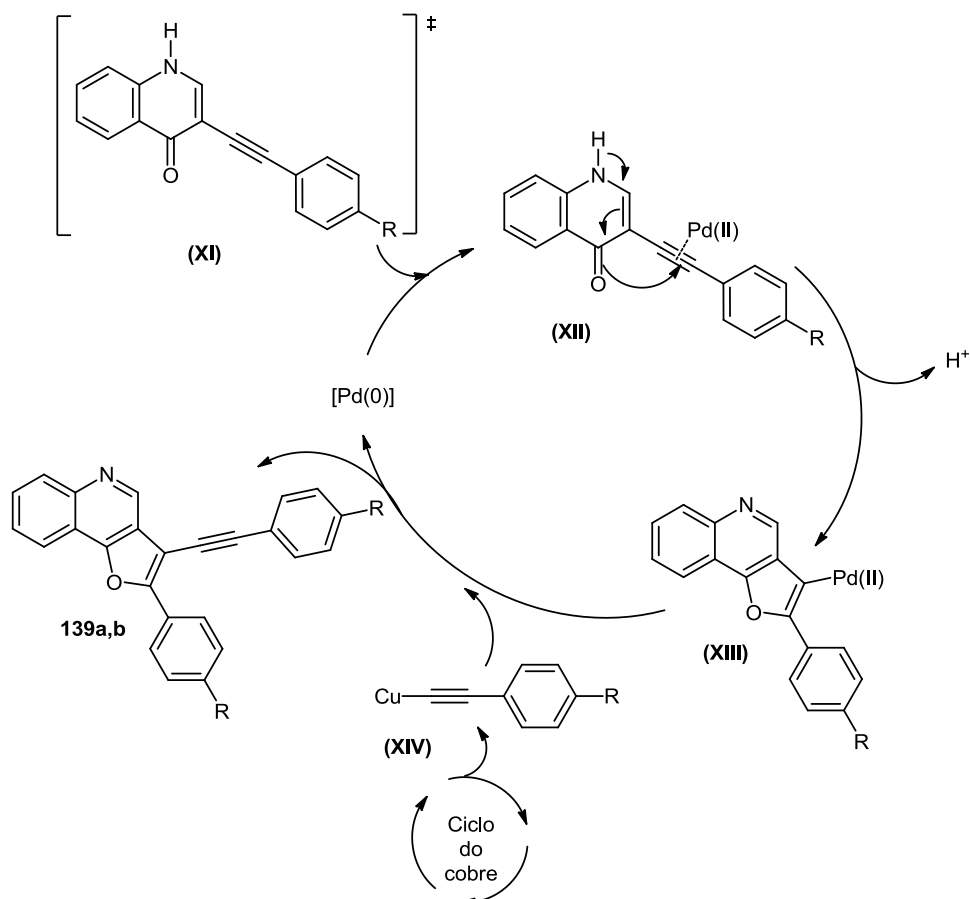
Sabe-se que o desenvolvimento de reações em cascata e multicomponente mediadas por metais de transição tem sido um dos temas sujeitos a intensa pesquisa nos últimos anos. Uma das reações estudadas envolve paládio como mediador da reação de ciclização de alcinos na presença de heteronucleófilos de oxigénio e nitrogénio. Tal como o cobre, o paládio pode também formar um complexo com o alcino, ativando-o para o ataque do nucleófilo (**Esquema 55**). Assim, esta pode ser também considerada uma alternativa mecanística na síntese destes compostos.¹¹¹



Esquema 55. Ataque nucleofílico do oxigénio à tripla ligação ativada pelo paládio(II).

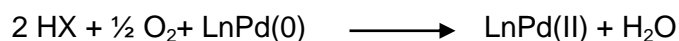
Até à data, não são conhecidos relatos da formação de compostos do tipo 2-aryl-3-(ariletilnil)furo[3,2-c]quinolina **139a,b**, a qual levanta algumas questões a nível mecanístico. Um dos mecanismos que se propõe para a síntese destes compostos envolve a reação de Sonogashira na posição 3 da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**), seguida da formação do complexo da ligação tripla com uma espécie de Pd(II) (**Esquema 56**). A oxipaladação de (**XII**) origina o intermediário (**XIII**) o qual é submetido a uma nova

reação de Sonogashira na posição onde está ligado o Pd(II), reagindo com o acetileno de cobre (XIV) formado no ciclo catalítico do cobre e levando então à formação dos compostos pretendidos **139a,b**. Assume-se então que podem ocorrer mais do que uma via mecanística no meio reacional, uma que leva à formação dos compostos **138a-e**, onde ocorre a complexação da ligação tripla com sais de cobre(I) ou espécies de paládio(II) e outra que origina os produtos **139a,b**, onde se processa uma segunda reação de Sonogashira.



Esquema 56. Mecanismo proposto para a síntese das 2-aryl-3-(ariletinil)furo[3,2-c]quinolinas **139a,b**.

Na via mecanística que leva à formação dos produtos **139a,b** levanta-se a questão relativa à fonte de paládio(II) necessária quando no meio reacional é introduzida uma fonte de paládio(0) (exemplo: **Entrada 2** da **Tabela 20**). Sabe-se que no ciclo catalítico de cobre (**Esquema 48**) há a formação de HX o qual na presença de oxigênio pode levar à redução do Pd(0) a Pd(II) com formação de água (**Equação 1**).

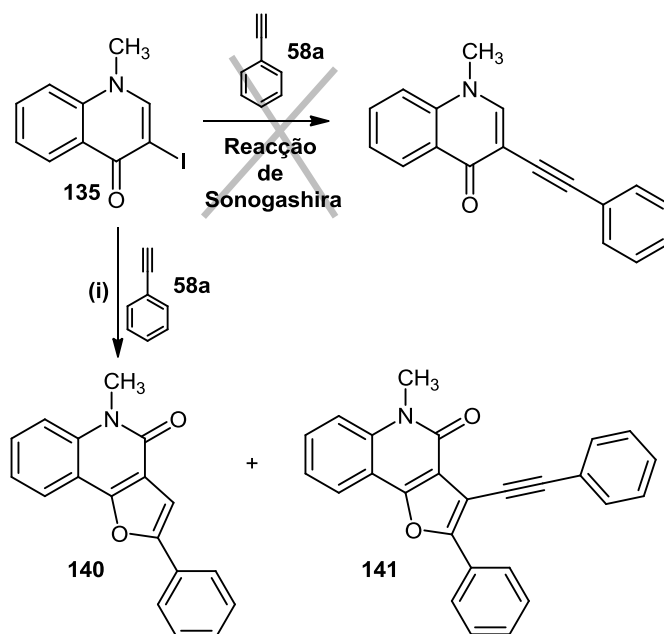


Equação 1. Geração de Pd(II) na reação de Sonogashira a partir do Pd(0).

3.2.2. Síntese de furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-onas

Após o estudo da reação de Sonogashira da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) com os arilacetilenos **58a-e**, decidiu-se estudar a reatividade da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) em reações de Sonogashira com alcino **58a** usando condições reacionais anteriormente estabelecidas para este tipo de reação. O composto **135** foi tratado com 5 mol% Pd(PPh₃)₄/ 4 mol% Cul numa mistura de acetonitrilo:triethylamina (2:1), a 70°C durante 1 h (**Entrada 1, Tabela 23**). O TLC revelou uma vasta degradação no meio reacional, a qual foi comum em todas as condições testadas, e o aparecimento de um novo produto com R_f superior ao reagente de partida. A caracterização estrutural do composto isolado identificou-o não como sendo o produto desejado, a 3-feniletinil-1-metilquinolin-4(1H)-ona mas sim o produto **141** em rendimento muito baixo (6%) (**Esquema 57**). Este produto foi identificado posteriormente como sendo a 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona (**141**) (**Esquema 57**). Perante estes resultados, decidiu-se tratar a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) com 18 equiv. de triethylamina, usando o mesmo sistema catalítico, alterando apenas a quantidade de Cul para 10 mol% a 90°C durante 50 min. (**Entrada 2, Tabela 23**). Nestas condições, obtiveram-se dois produtos: o composto **141** como produto minoritário (5%) e um novo produto maioritário (11%), que foi identificado posteriormente como sendo a 2-fenil-5-metilfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona (**140**) (**Esquema 57**).

Os baixos rendimentos obtidos e a observação de uma enorme quantidade de produtos de degradação no meio reacional levou à diminuição do tempo de reação para 15 min. (**Entrada 3, Tabela 23**), mas esta alteração não levou a melhores resultados. Nem mesmo quando se diminuiu a quantidade de base para 3 equiv. (**Entrada 9, Tabela 23**), ou usando como sistema catalítico apenas uma fonte de paládio (**Entrada 10, Tabela 23**), não se obtiveram melhores rendimentos e em nenhuma das reações se isolou o composto pretendido, a 3-feniletinil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**Esquema 57**).



Reagentes e condições: i: Condições da reação de Sonogashira (**Tabela 23**).

Esquema 57. Síntese das furoquinolonas **140** e **141**.

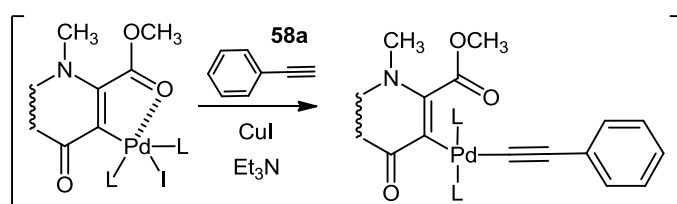
Modificou-se o tipo de solvente para DMF seca, usando a PPh_3 como ligando e alterando a fonte de paládio(0) para uma fonte de paládio(II)¹¹² (**Entrada 4, Tabela 23**). Nestas condições apenas se obteve o composto **141** em baixo rendimento (6%) e nem mesmo alterando a quantidade de base (**Entrada 5, Tabela 23**) ou a fonte de paládio (**Entrada 6, Tabela 23**) os resultados foram melhores.

As condições que levaram aos melhores resultados (**140**: 15%; **141**: 13%) foi quando a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) foi tratada 5 equiv. de trietilamina, PPh_3 , num sistema catalítico 5 mol% Pd/C / 6 mol% CuI em DMF seca, a 75°C durante 3 h, sendo o alcino adicionado após 1,5 h de reação (**Entrada 11, Tabela 23**).¹⁰⁹ Ainda que estes tenham sido os melhores resultados, conduziram a rendimentos muito baixos e à síntese das não esperadas furoquinolonas **140** e **141**. A síntese destes compostos pode ser explicada devido à presença de água no meio reacional e assim, decidiu-se efetuar a reação num meio o mais anidro possível. Para isso usou-se DIPEA seca como base, 5 mol % Pd/C/ 6 mol% CuI como sistema catalítico em THF seco e efectuou-se a reação em condições de aquecimento clássico (**Entrada 14, Tabela 23**) e sob irradiação com micro-ondas (**Entrada 13, Tabela 23**). No entanto, estas condições também não conduziram a uma melhoria dos valores dos rendimentos, tendo-se obtido em ambos os casos apenas a 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona (**141**).

Uma vez que após inúmeras tentativas apenas se obtiveram as furoquinolonas **140** e **141**, decidiu-se então promover a formação das mesmas e efectuou-se a reação de Sonogashira usando como solvente água e DMF (**Entrada 12, Tabela 23**). No entanto, apenas se verificaram vestígios dos dois compostos **140** e **141**, recuperando-se bastante reagente de partida **135** (42%).

O objetivo deste estudo seria sintetizar a 3-(feniletinil)quinolin-4(1H)-ona (**Esquema 57**), no entanto apesar de diversas tentativas (**Tabela 23**) nunca foi possível obter a quinolona desejada a partir da reação de Sonogashira. A reação revelou-se ser muito mais complexa e sensível e os únicos compostos obtidos, sempre em muito baixo rendimento, foram as furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-onas **140** e **141**.

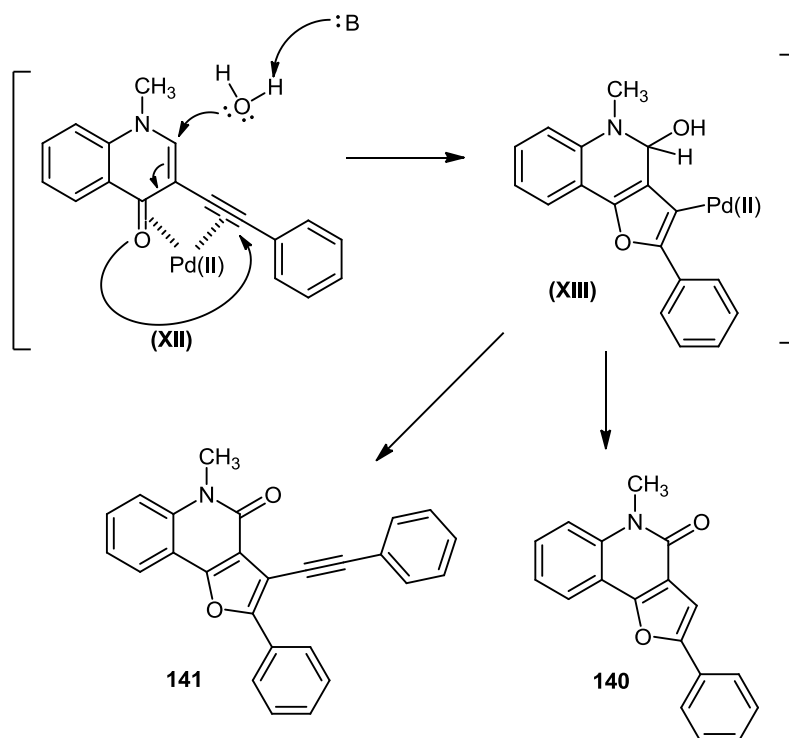
Venkataraman *et al.* estudaram o papel do próton do grupo NH e testaram a reação de Sonogashira da 3-iodo-1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-2-ácido carboxílico com alcinos terminais e verificaram apenas a formação de 3-alkinilquinolonas, não se registando a formação de furoquinolinas.¹⁰⁹ A referência na literatura de que este tipo de reação levava à formação da 3-alkilquinolona, fez com que se questionasse o motivo pelo qual apenas se obteve as furoquinolonas. Na verdade, o composto testado por Venkataraman *et al.* possuía um grupo ester na posição 2, podendo ocorrer uma coordenação intramolecular do oxigénio do grupo carbonilo com o paládio durante o passo da substituição do iodo (passo da inserção do paládio no substrato halogenado no ciclo do paládio descrito para a reação de Sonogashira) (**Esquema 58**). Este facto poderá originar alguma estabilidade dos compostos intermediários e possibilitar a síntese do composto pretendido.¹⁰⁹



Esquema 58. Reação de sonogashira da 3-iodo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ácido carboxílico e o fenilacetileno desenvolvida por Venkataraman *et al.*

A formação inesperada das furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-onas **140** e **141** pode ser justificada pelo facto de existir uma contaminação de água no meio reacional. O mecanismo proposto envolve a coordenação de Pd(II) ao grupo carbonilo e à ligação tripla da quinolona, aumentando a electrofilicidade da posição β , e facilitando a adição da água nessa posição, levando à formação do intermediário (**XIII**), após o ataque

nucleofílico do oxigénio do carbonilo à ligação tripla (**Esquema 59**). Este intermediário (**XIII**) poderá sofrer uma oxidação paralelamente a uma redução do Pd(II) a Pd(0), dando assim origem à furoquinolona **140**. O processo de oxidação do álcool a cetona do intermediário (**XIII**) implica a redução de uma espécie no meio reacional ou então pode ser também justificada pela presença de luz e $[O_2]$ no meio reacional. A proposta mecanística para a síntese do composto **141** passa por uma nova reação de Sonogashira do Pd(II) com acetilenos de cobre provenientes do ciclo catalítico do cobre, tal como acontecia para o substrato não protegido **132**. Todo este processo pode demonstrar a instabilidade dos compostos obtidos na reação de Sonogashira, justificando os baixos rendimentos e a grande quantidade de produtos de degradação no meio reacional. O facto de o melhor rendimento obtido para o composto **140** ser na presença de DMF, pode indicar que a dimetilformamida pode estar a atuar como base de Lewis, levando à desprotonação da possível água existente no meio reacional e facilitando assim o ataque nucleofílico (**Esquema 59**).¹¹³



Esquema 59. Mecanismo proposto para a síntese das furoquinolonas **140** e **141**.

Tabela 23. Condições da reação de Sonogashira da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) com o fenilacetileno (**58a**).

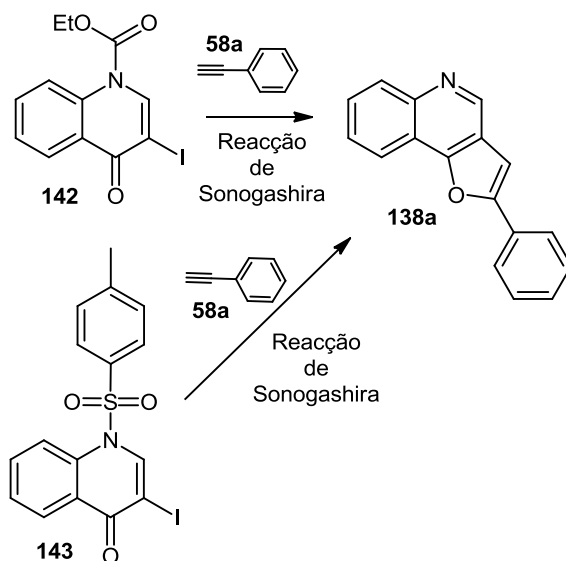
Entrada	Condições						Rendimentos (%)	
	Solvente	Alcino 58a (equiv.)	Ligando	Base ou relação base/solvente	Catalisador	Tempo Temp.	140	141
1	CH ₃ CN	2	---	1 Et ₃ N/2 solvente	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 4 mol % CuI	1 h. 70°C	---	6
2	CH ₃ CN	1	---	18 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol % CuI	50 min. 90°C	11	5
3	CH ₃ CN	1	---	18 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol % CuI	15 min. 90°C	8	4
4	DMF seca	1,2	10 mol% PPh ₃	2 equiv. Et ₃ N	10 mol% PdCl ₂ 20 mol% CuI	26 h 70°C	---	6
5	DMF seca	1,5	10 mol% PPh ₃	1 Et ₃ N/2 solvente	10 mol% PdCl ₂ 5 mol% CuI	7,5 h 70°C	---	13
6	DMF seca	1,5	10 mol% PPh ₃	1 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol % CuI	2,5 h 100°C	---	10
7	CH ₃ CN	1,5	---	1 Et ₃ N/4 solvente	4 mol% PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 4 mol% CuI	48 h 60°C	---	Vestígios
8	DMF seca	2	---	5 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 6 mol% CuI	1,5 h 80°C	---	11
9 ^(a)	CH ₃ CN	2	---	3 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 6 mol% CuI	48 h, temp. amb./ 15 min., 80°C	---	6

Tabela 23 (cont.). Condições da reação de Sonogashira da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**135**) com o fenilacetileno (**58a**).

Entrada	Condições						Rendimentos (%)	
	Solvente	Alcino 58a (equiv.)	Ligando	Base ou relação base/ solvente	Catalisador	Tempo Temp.	140	141
10^(b)	CH ₃ CN	2	---	3 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄	5 min., 60°C/ 5 min., 80°C	---	12
11	DMF seca	2 equiv. após 1,5h	0,1 equiv. PPh ₃	5 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd/C 6 mol% CuI	3 h 75°C	15	13
12^(c)	DMF/H ₂ O (2:1)	2 equiv. após 1,5h	0,1 equiv. PPh ₃	5 equiv. Et ₃ N	5 mol% Pd/C 6 mol% CuI	24 h 50°C	Vestígios	Vestígios
13 MW^(d)	THF seco	2	0,1 equiv. PPh ₃	4 equiv. DIPEA seca	5 mol% Pd/C 6 mol% CuI	40 min., 100°C	---	13
14^(e)	THF seco	2 + 2 após 40 min.	0,1 equiv. PPh ₃	4 equiv. DIPEA seca + 4 equiv. após 40 min.	5 mol% Pd/C 6 mol% CuI)x2 após 40 min.	1 h 70°C	---	9
15	THF seco	2 + 2 após 35 min.	0,1 equiv. PPh ₃	4 equiv. Et ₃ N + 4 equiv. após 35 min.	(5 mol% Pd/C 6 mol% CuI)x2 após 35 min.	35 min.+45 min.	---	5

^(a)15% de reagente de partida foi recuperado; ^(b) 17 % de reagente de partida foi recuperado ^(c) 42% de reagente de partida recuperado. ^(d) A reação foi efetuada em vaso fechado, num micro-ondas monomodo Anton Parr; 20% de reagente de partida recuperado ^(e) 12% de reagente de partida recuperado.

De forma a aumentar os rendimentos obtidos e até numa tentativa de obtenção de 3-(ariletinil)quinolonas protegeu-se a 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) usando outros grupos protectores, para verificar se o grupo protetor influenciava na reatividade da quinolona de partida. Assim, efetuou-se a proteção da quinolona **132** com o cloroformato de etilo ou o grupo tosilo, mas quando se estudou a reatividade desta nova quinolona em reações de Sonogashira, verificou-se que ocorria desproteção do reagente de partida, levando à formação da furoquinolina **138a** (**Esquema 60**).



Esquema 60. Reação de Sonogashira da 3-iodo-4-oxoquinolina-1(4*H*)-carboxilato de etilo (**142**) e da 3-iodo-1-tosilquinolin-4(1*H*)-ona (**143**) com o fenilacetileno (**58a**).

4. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

4.1. Caracterização estrutural das quinolin-4(1*H*)-onas

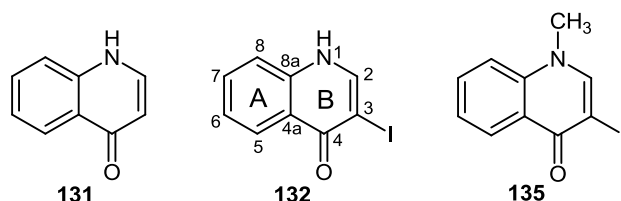


Figura 71. Estrutura e sistema de numeração das quinolin-4(1*H*)-onas **131**, **132** e **135**.

Tendo em conta a baixa solubilidade da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**) (**Figura 71**) os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em metanol deuterado. O aspeto mais relevante do espectro de RMN de ^1H da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**) (**Figura 72**) a destacar é o sinal referente à ressonância do protão H-3 na forma de duplete a um desvio característico das olefinas (δ 6,35 ppm). O sinal correspondente à ressonância do protão H-2 aparece como duplete a valores de frequência mais elevados (δ 7,99 ppm) devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo e também ao efeito desprotetor indutivo do átomo de nitrogénio. Os sinais referentes aos protões H-5, que surge como duplete, e H-7 que surge como duplo duplete de duplete, aparecem mais desprotegidos (δ 8,26 ppm e δ 7,72 ppm, respetivamente) devido aos efeitos mesomérico (ambos os protões) e anisotrópico (somente H-5) desprotetor do grupo carbonilo. Os sinais referentes à ressonância dos protões H-6 (δ 7,43 ppm) e H-8 (δ 7,59 ppm) surgem a menores valores de frequência na forma de duplo duplete de dupletos e duplete, respetivamente. Estes protões encontram-se mais protegidos devido ao efeito protetor do par de eletrões não compartilhado do átomo de nitrogénio. Tendo em conta o carácter lábil do protão NH e o uso de CD_3OD como solvente, não é possível visualizá-lo no espectro de RMN de ^1H .

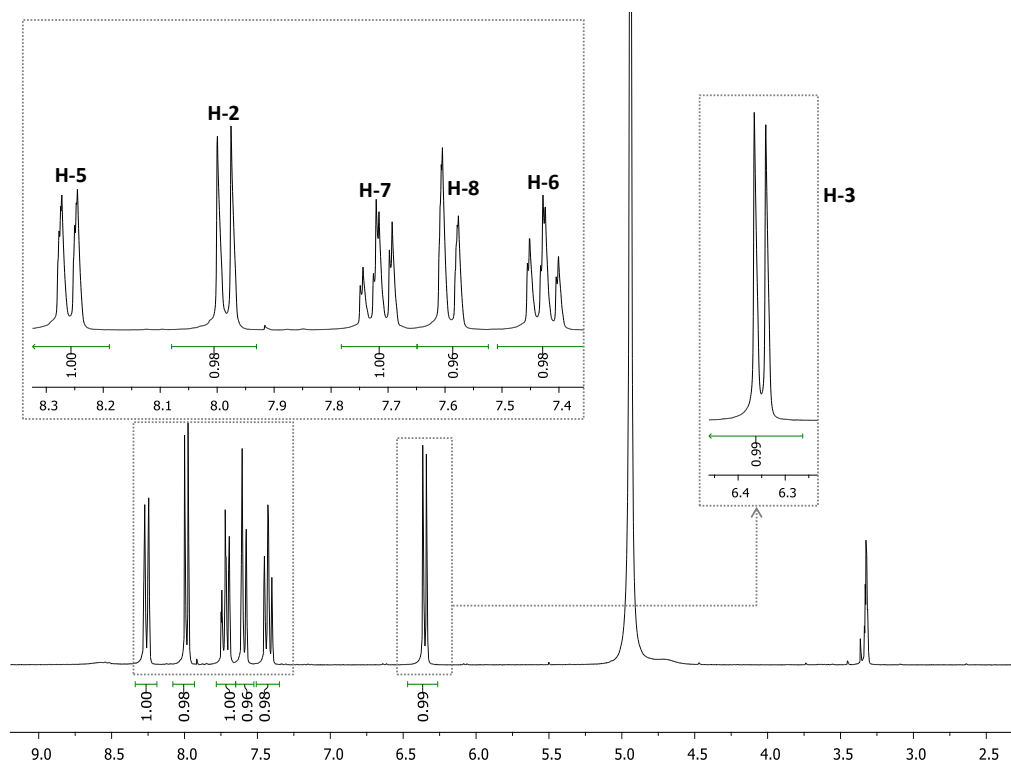


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**).

A principal característica do espectro de RMN de ^{13}C da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**) é o sinal a elevados valores de frequência (δ 180,8 ppm) correspondente à ressonância do carbono carbonílico (C-4) (**Figura 73**).

Os sinais correspondentes aos carbonos ligados a hidrogénios foram identificados com o auxílio do espectro de bidimensional HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$), assim, foram identificados C-2 (δ 141,5 ppm); C-3 (δ 109,8 ppm); C-5 (δ 126,1 ppm); C-6 (δ 125,3 ppm), C-7 (δ 133,6 ppm) e C-8 (δ 119,5 ppm).

Através do espectro bidimensional HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) foi possível identificar os restantes carbonos. O carbono C-8a (δ 141,5 ppm) foi identificado devido à sua conectividade com os protões H-2 e H-7 e o carbono C-4a (δ 126,7 ppm) foi atribuído devido à sua conectividade com os protões H-3 e H-6.

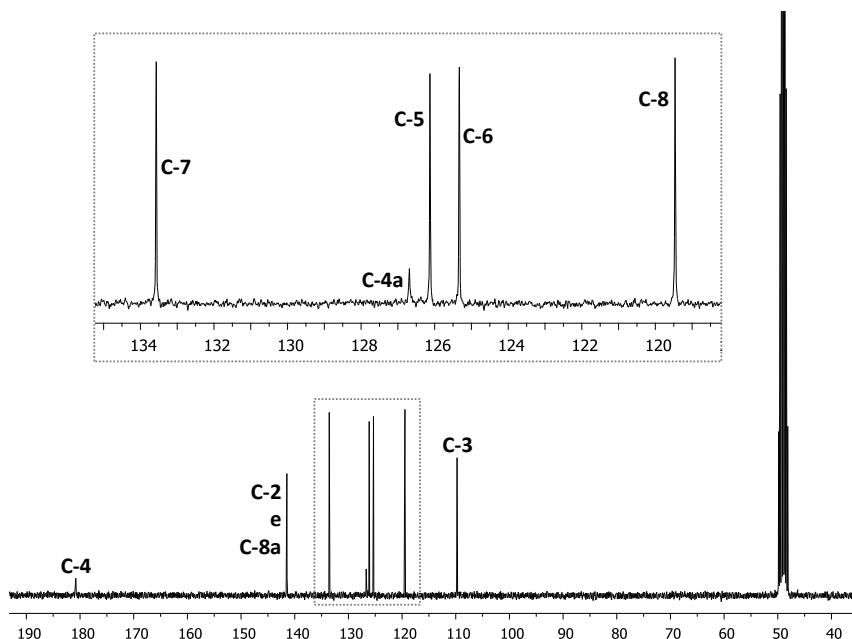


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) e 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) foram obtidos em solventes diferentes, no entanto, são bastante semelhantes aos da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**), pelo que só serão discutidos os seus aspetos mais relevantes.

No espectro de RMN de ^1H da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) podemos destacar a ausência do sinal relativo à ressonância do protão H-3, existente no espectro de RMN de ^1H da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**), e a presença do sinal referente ao protão H-2, mas em forma de singuleto a δ 8,52 ppm (**Figura 74**). Ainda que na forma de um singuleto bastante largo, é possível visualizar o sinal referente à ressonância do protão NH, a δ 12,24 ppm. Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **132** (**Figura 75**), verifica-se que o sinal referente ao carbono C-3 aparece a baixos valores de frequência (δ 80,7 ppm) quando comparado com o sinal de C-3 (δ 109,8 ppm) da quinolin-4(1*H*)-ona (**131**). Esta proteção do carbono C-3 ocorre devido ao efeito de “átomo pesado” do iodo¹¹⁴ que apesar de ser um átomo eletronegativo, introduz um elevado número de eletrões, aumentando a escudagem diamagnética deste carbono.

A principal característica do espectro de RMN de ^1H da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) (**Figura 76**) é a presença de um sinal na forma de singuleto a baixos valores de frequência (δ 3,40 ppm), referente à ressonância dos protões do grupo metilo (NCH_3). Também no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 77**) se verifica a presença do sinal

referente ao carbono do grupo metilo (NCH_3), a baixos valores de frequência (δ 40,8 ppm).

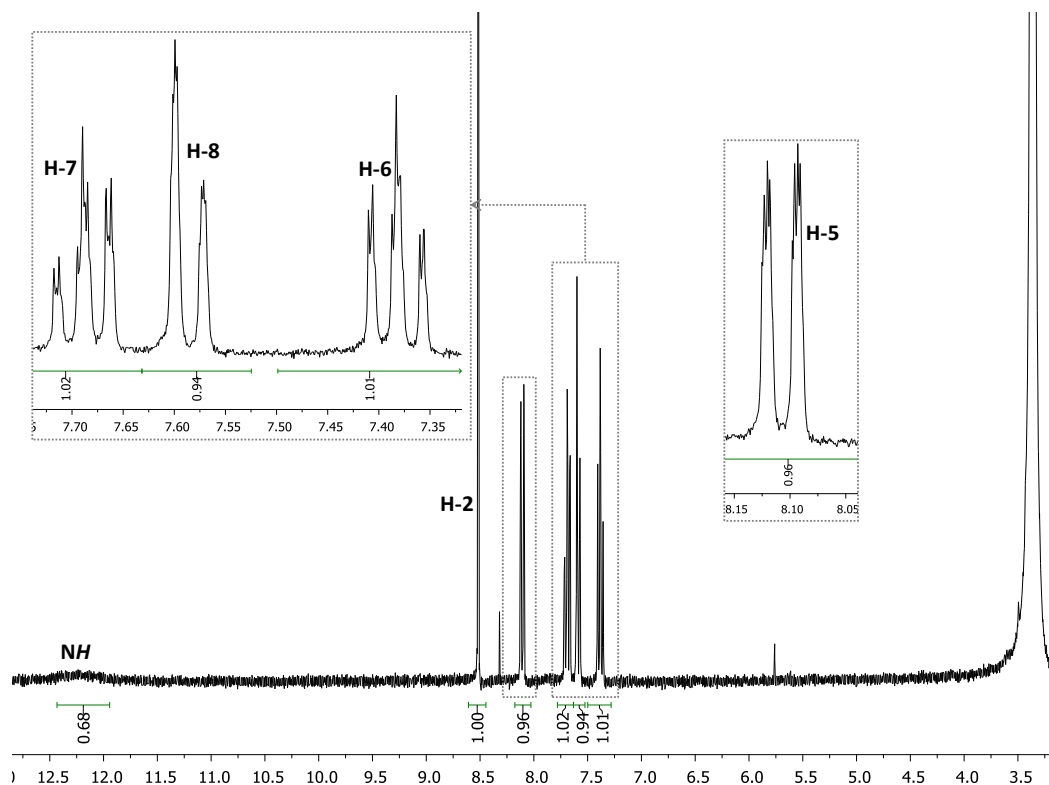


Figura 74. Espectro de RMN de ¹H da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (132).

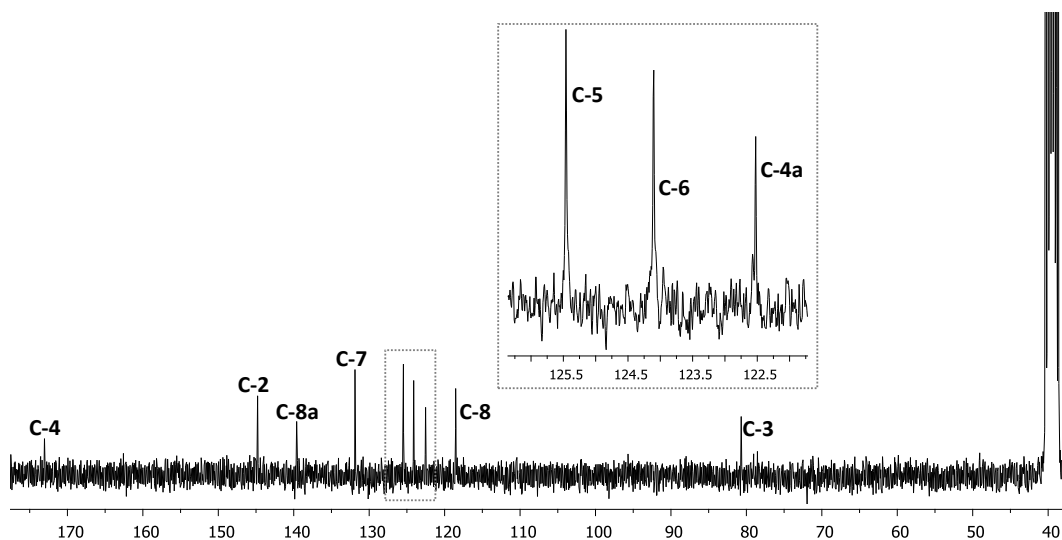


Figura 75. Espectro de RMN de ¹³C da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (132).

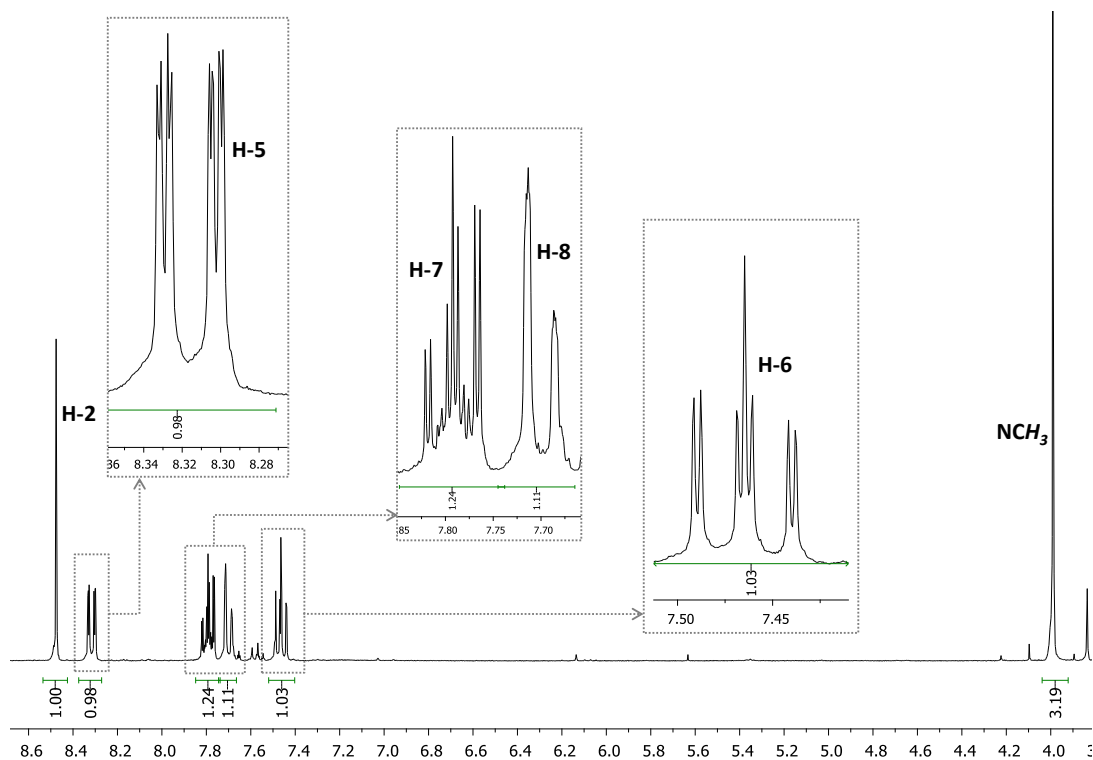


Figura 76. Espectro de RMN de ¹H da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (135).

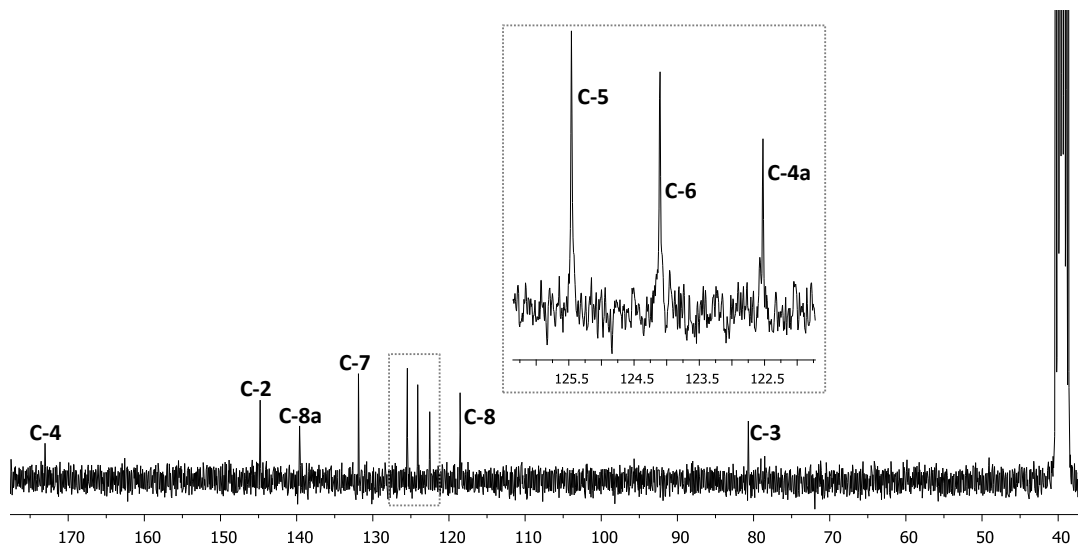


Figura 77. Espectro de RMN de ¹³C da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (135).

4.2. Caracterização estrutural das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

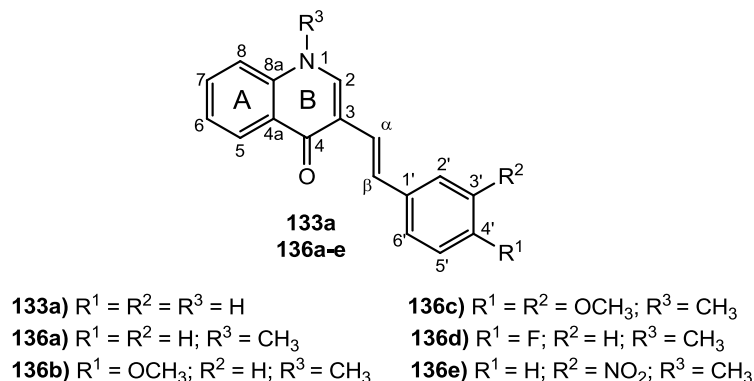


Figura 78. Estrutura e sistema de numeração das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **133a** e **136a-e**.

Uma vez que as (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136a-e** (**Figura 78**) são um grupo com um maior número de derivados, irá ser efetuado um estudo de RMN mais exaustivo destes compostos e apenas irão ser focados os aspetos principais da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**).

As principais características dos espectros de RMN de 1H das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**136a-e**) obtidos em clorofórmio deuterado [a título de exemplo apresenta-se o da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona (**136b**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 79**)], consistem nos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons vinílicos H- α e H- β , do próton H-2 e dos prótons do grupo metilo da posição 1 (NCH₃). Nas (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136a-e** a ressonância do próton H- β (δ 7,55-7,95 ppm) surge a valores de frequência mais elevados do que a ressonância do próton H- α (δ 7,01-7,25 ppm) devido ao efeito anisotrópico desprotetor do grupo carbonilo da quinolona (C-4). Estes sinais apresentam-se em forma de dupletos, com constantes de acoplamento $^3J_{H\alpha-H\beta} = 15,5-16,3$ Hz que indicam que o sistema vinílico apresenta uma configuração *trans*. As ressonâncias dos prótons H-2 e do grupo metilo (NCH₃) surgem na forma de singletos. O primeiro surge a elevados valores de frequência (δ 7,69-8,81 ppm) e o segundo surge na zona dos prótons alifáticos a δ 3,83-3,93 ppm.

Os restantes sinais dos prótons das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136a-e** surgem na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos. Para o caso do anel aromático A, temos que as ressonâncias dos prótons são bastante similares às ressonâncias dos prótons do anel A do composto **135** discutidas anteriormente.

Quanto ao assinalamento dos prótons do anel aromático do grupo estirilo, os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons:

♦ H-2',6' e H-3',5' surgem a δ 7,02-8,38 e 6,84-7,52 ppm, respetivamente. Quando as (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas se encontram *para*- e *meta*-substituídas (compostos **136b-e**) estes sinais aparecem na forma de dois dupletos de grande intensidade (exemplo do composto **136b**) ou como multipletos (composto **136c**). No caso do composto **136d**, os prótons H-2',6' e H-3',5' surgem como duplos dupletos ($J_{HH} = 6,1$ Hz e $J_{HF} = 2,7$ Hz) e tripleto ($J_{HH} = J_{HF} = 8,7$ Hz), respetivamente, devido ao acoplamento de spin destes prótons com o átomo de flúor. Quando as posições *para* e *meta* não se encontram substituídas (composto **136a**) os prótons H-2',6' surgem como duplete e os prótons H-3',5' surgem como tripleto.

♦ H-4' a δ 7,15-8,05 ppm.

♦ CH₃ dos grupos 3'- e 4'-metoxilo, no caso das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136b,c**, surgem como singletos na zona alifática do espectro a δ 3,82-3,93 ppm.

A introdução de substituintes nas posição *para* e *meta* do anel aromático do grupo estirilo afeta o desvio químico, essencialmente dos prótons desse anel e dos prótons vinílicos (**Tabela 24**) comparando com a (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**136a**). Assim:

♦ o grupo 4'-OCH₃ tem um efeito mesomérico protetor essencialmente nos prótons *orto* (H-3',5') ($\Delta\delta$ -0,47 ppm) e no próton H- α ($\Delta\delta$ -0,14 a -0,24 ppm).

♦ grupos 3'-OCH₃ e 4'-OCH₃ que devido ao efeito mesomérico protetor que apresentam sobre os prótons H-2',6' ($\Delta\delta$ -0,41 a -0,5 ppm), H-5' ($\Delta\delta$ -0,50 ppm) e H- α ($\Delta\delta$ -0,13 a -0,14 ppm), alteram os seus desvios para frequências mais baixas.

♦ o substituinte 4'-F, apesar do seu forte carácter eletronegativo, tem um efeito protetor por ressonância nos prótons *orto* H-3',5' ($\Delta\delta$ -0,31 ppm).¹¹⁵

♦ grupo 3'-nitro tem um efeito mesomérico desprotetor principalmente nos prótons *orto* H-2',4' ($\Delta\delta$ +0,86 ppm para o H-2' e $\Delta\delta$ +0,8 a +0,9 ppm para o caso do H-4') e no próton H- β ($\Delta\delta$ +0,30 ppm).

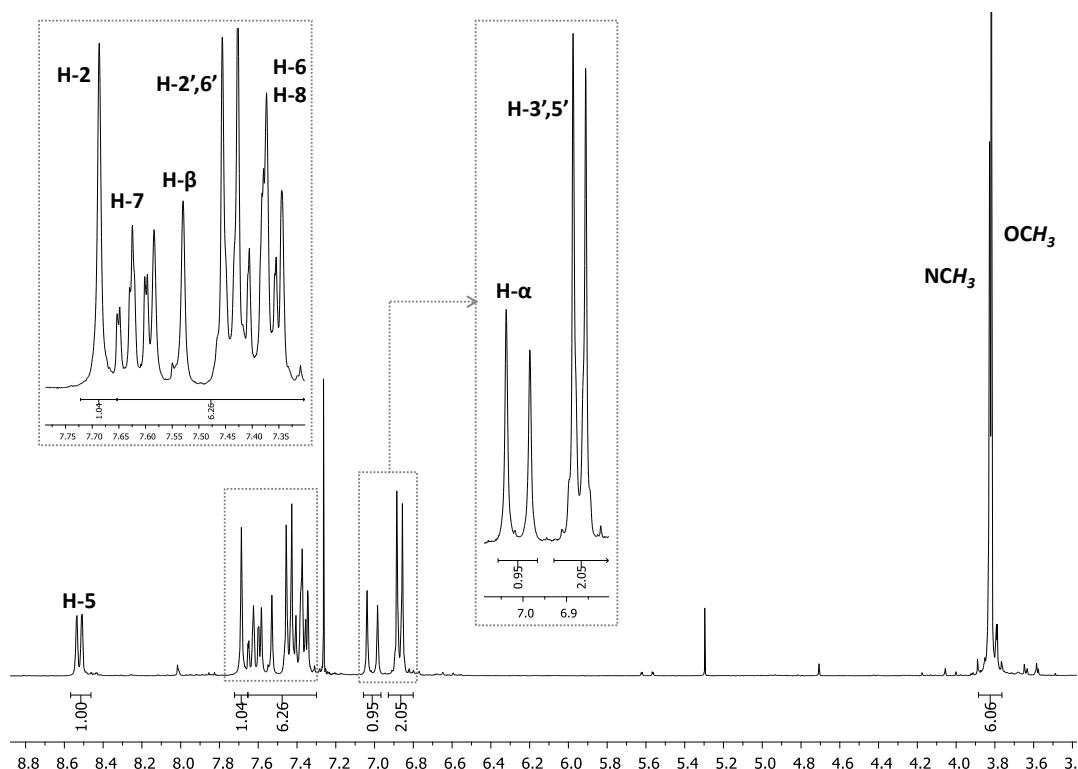


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**136b**).

Os sinais mais característicos dos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136a-e** [a título de exemplo apresenta-se o da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**136b**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 80**)] são a presença, a elevados valores de frequência do sinal correspondente à ressonância do carbono carbonílico (C-4) do anel da quinolona (δ 176,1-176,4 ppm) e do sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo 1-metilo (NCH_3) a baixos valores de frequência (δ 40,9-41,1 ppm). No caso das 4'- OCH_3 e 3',4'- $(\text{OCH}_3)_2$ 3-estiril-1-metilquinolonas **136b,c**, observa-se ainda a presença dos carbonos dos grupos metoxilo a δ 55,3-55,9 ppm.

A ressonância dos outros carbonos surge na zona correspondente aos carbonos aromáticos e olefínicos (δ 114,0-162,0 ppm) e a sua identificação foi feita com auxílio dos espectros de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$), que permitiram a identificação dos carbonos protonados [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona (**136b**) e as respectivas correlações (**Figuras 81 e 82**)]. Destacam-se os carbonos C-2',6' e C-3',5' a δ 108,6-132,5 e 111,0-148,7 ppm, respetivamente, como sinais de grande intensidade (compostos **136a,b**) ou como dupletos no caso de **136d**, devido ao

acoplamento destes carbonos com o átomo de flúor, e C-4' a δ 121,4-162,0 ppm, que também surge como duplete no caso do composto **136d**. Também o carbono C- α surge também a valores de frequência mais baixos (δ 120,4-126,0 ppm) relativamente a C- β (δ 126,2-128,4 ppm), devido ao efeito desprotetor do anel da quinolona. C- α aparece como duplete para o caso do composto **136d**.

Através do espectro bidimensional de HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo apresenta-se o da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona (**136b**) e as respetivas correlações (**Figuras 83 e 84**)] foi possível estabelecer as conectividades C-H a longa distância e assinalar as ressonâncias dos restantes carbonos. Destacam-se as ressonâncias dos carbonos C-4 (δ 176,1-176,4 ppm) e C-8a (139,2-139,4 ppm) pelo facto de surgirem a valores de frequência mais elevados do que os restantes carbonos aromáticos. O carbono C-4 é o mais desprotegido por ser um carbono carbonílico e a desproteção do carbono C-8a é justificada pelo efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonílico (C-4) e pelo efeito indutivo desprotetor do átomo de nitrogénio, ao qual se encontra diretamente ligado.

Relativamente ao anel do grupo estirilo da quinolona, a substituição de um protão por um outro substituinte na posição *para* e *meta* afeta o desvio químico dos carbonos *ipso* (C-4' e C-3'), dos carbonos em posição *orto* e *para* [C-2',3',4',5' (dependendo dos compostos **136b-e**) e C-1'] e também dos carbonos vinílicos (C- α e C- β) comparativamente com a (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**136a**) (**Tabela 25**). Assim:

♦ o grupo 4'-metoxilo tem um efeito mesomérico protetor nos carbonos *orto* C-3',5' ($\Delta\delta$ -14,5 ppm) e no carbono *para* C-1' ($\Delta\delta$ -7,3 ppm) e também no carbono C- α , embora de menor intensidade ($\Delta\delta$ -2,2 ppm). O carbono C-4' sofre desproteção pelo facto de estar ligado diretamente a um átomo de oxigénio ($\Delta\delta$ +31,8 ppm). O mesmo acontece quando ocorre a substituição do protão H-3' por um grupo metoxilo (3'-OCH₃) (composto **136c**, que possui grupos 3',4'-(OCH₃)₂ como substituintes), ocorrendo essencialmente a proteção do carbono *orto*, C-2' ($\Delta\delta$ -17,7 ppm) e *para* C-6' ($\Delta\delta$ -6,8 ppm), e também do carbono C- α , embora em menor intensidade, ($\Delta\delta$ -2,1 ppm).

♦ o 4'-flúor, tem um efeito desprotetor por indução no carbono *ipso* C-4' ($\Delta\delta$ +44,9 ppm), no entanto, devido ao carácter dador por ressonância do átomo de flúor, os carbonos *orto* C-3',5' aparecem protegidos ($\Delta\delta$ -13,1 ppm).

♦ o grupo 4'-nitro tem um efeito mesomérico desprotetor principalmente em C-6' ($\Delta\delta$ +6,2 ppm) e em C- α ($\Delta\delta$ +3,4 ppm). Ao contrário do que seria esperado, devido à forte capacidade sacadora de eletrões por ressonância do grupo nitro, os carbonos *orto*

(C-2',4') estão protegidos. Esta proteção é justificada pelo facto de existir um campo elétrico gerado pelo grupo nitro, afetando a densidade electrónica da molécula. Este efeito pode distorcer a ligação C-H e deslocar os eletrões desta ligação para junto dos carbonos *orto*, levando ao aumento da densidade electrónica dos mesmos.¹¹⁶ O carbono C-3' sofre desproteção pois passa a estar ligado a um átomo de nitrogénio ($\Delta\delta$ +20,2 ppm).

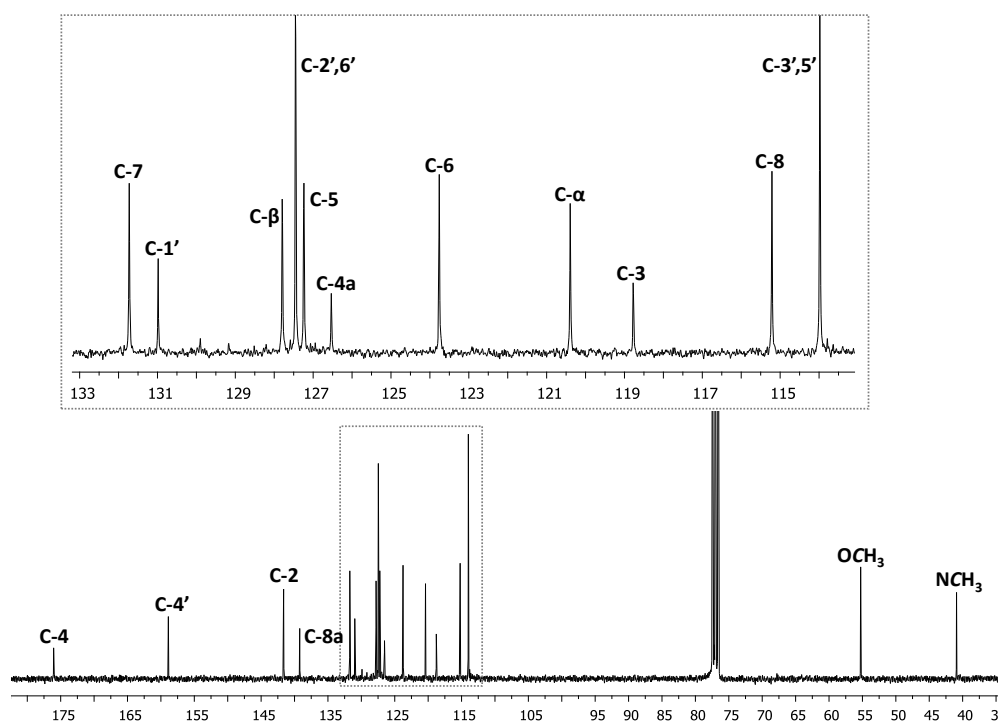


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (136b).

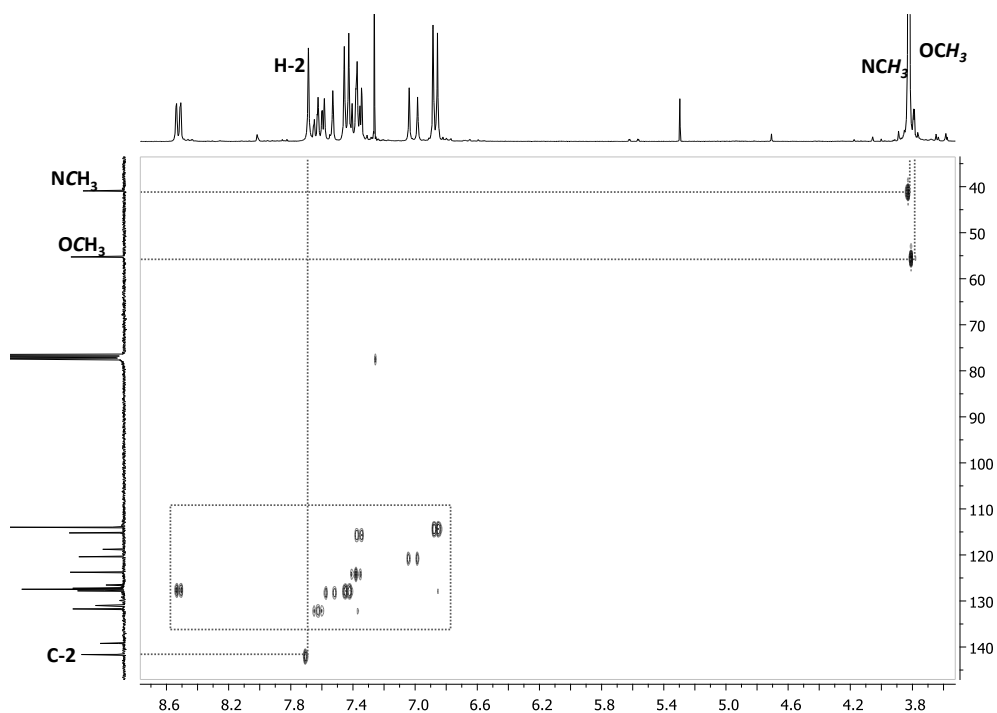


Figura 81. Espectro de HSQC da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**136b**).

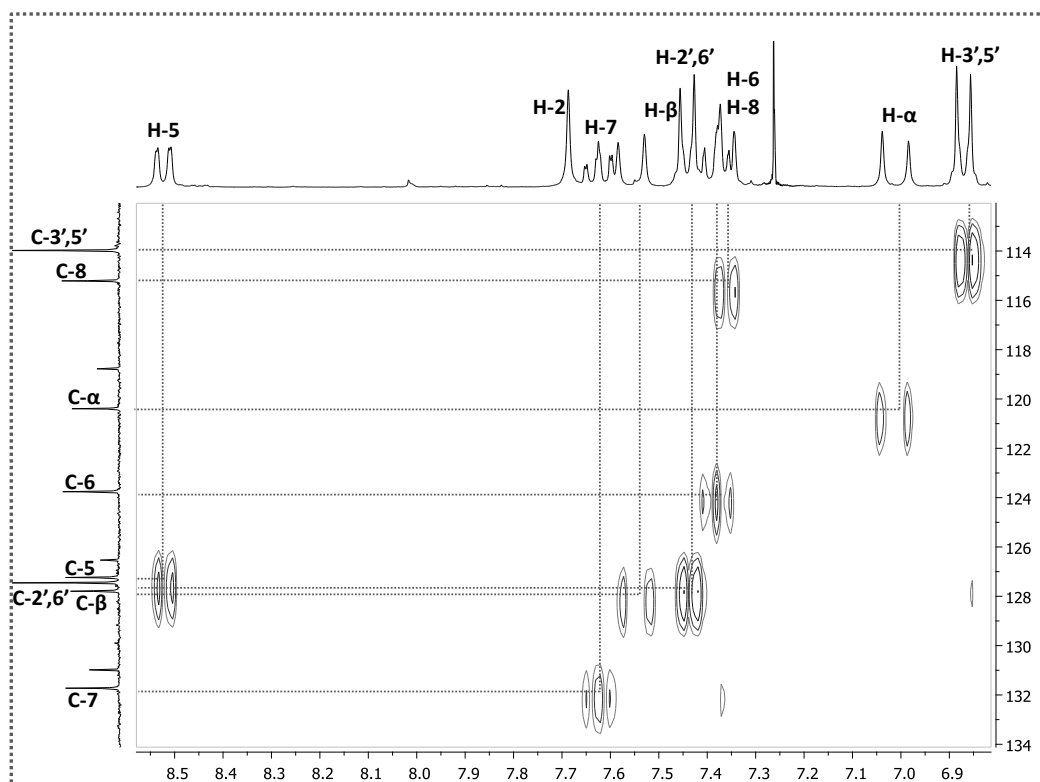


Figura 82. Ampliação do espectro de HSQC da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**136b**).

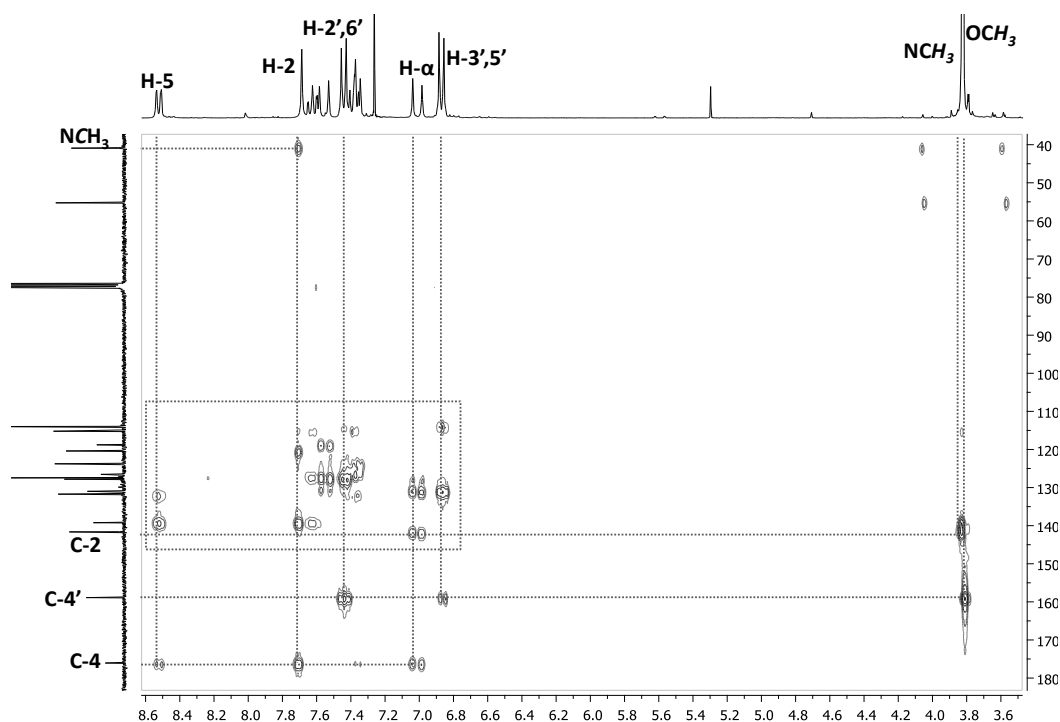


Figura 83. Espectro de HMBC da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**136b**).

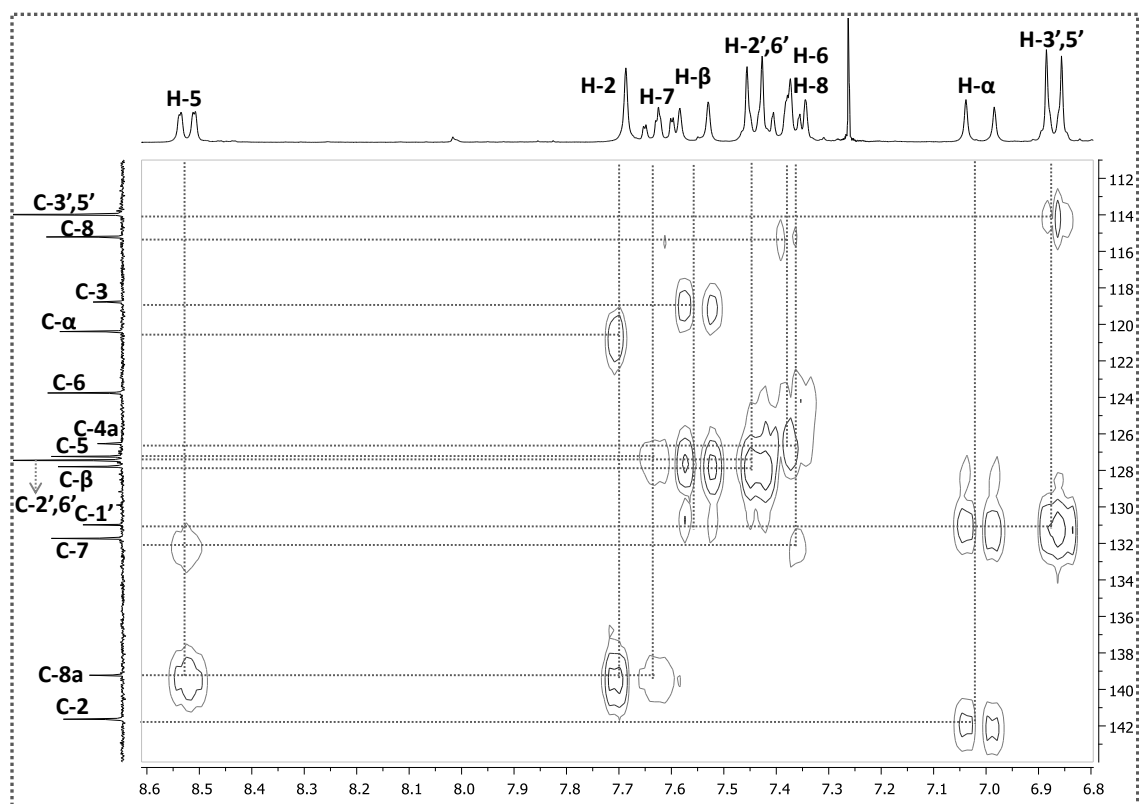
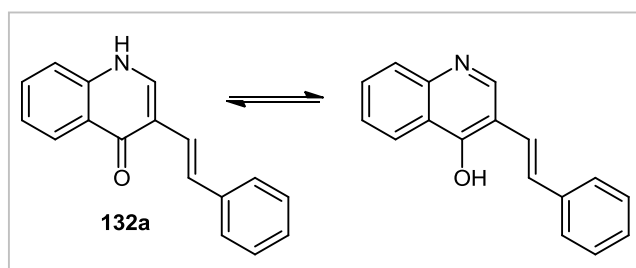


Figura 84. Ampliação do espectro de HMBC da (*E*)-1-metil-3-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**136b**).

Tendo em conta a baixa solubilidade da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**), os espectros de RMN deste composto foram obtidos utilizando como solvente a acetona deuterada. Apesar da diferença de solvente os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) apresentam muitas semelhanças com o espectros da (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**136a**). No entanto, é de referir também que para além dos efeitos do solvente, existe também a possibilidade de ocorrer equilíbrio tautomérico oxo/hidroxilo da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) (**Esquema 61**).

A principal característica do espectro de RMN de ^1H da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) consiste no sinal em forma de singuleto largo a δ 11,11 ppm relativo à ressonância do protão NH. Este protão surge como singuleto largo devido ao seu carácter lábil. Pelo facto de esta ser a grande diferença relativamente aos espectros de RMN de ^1H da (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**136a**), não serão discutidos os assinalamentos dos restantes protões do composto (**133a**).



Esquema 61. Equilíbrio tautomérico entre a (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) e a (*E*)-3-estiril-4-hidroxiquinolina.

No espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) destaca-se a ausência do pico referente à ressonância do carbono do grupo metilo (NCH_3) existente nos espectros dos compostos **136a-e**. Assim, e mais uma vez tendo em conta a similaridade entre espectros, não serão discutidos os assinalamentos dos carbonos do espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**), sendo apenas apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) e os respetivos assinalamentos (**Figuras 85 e 86**).

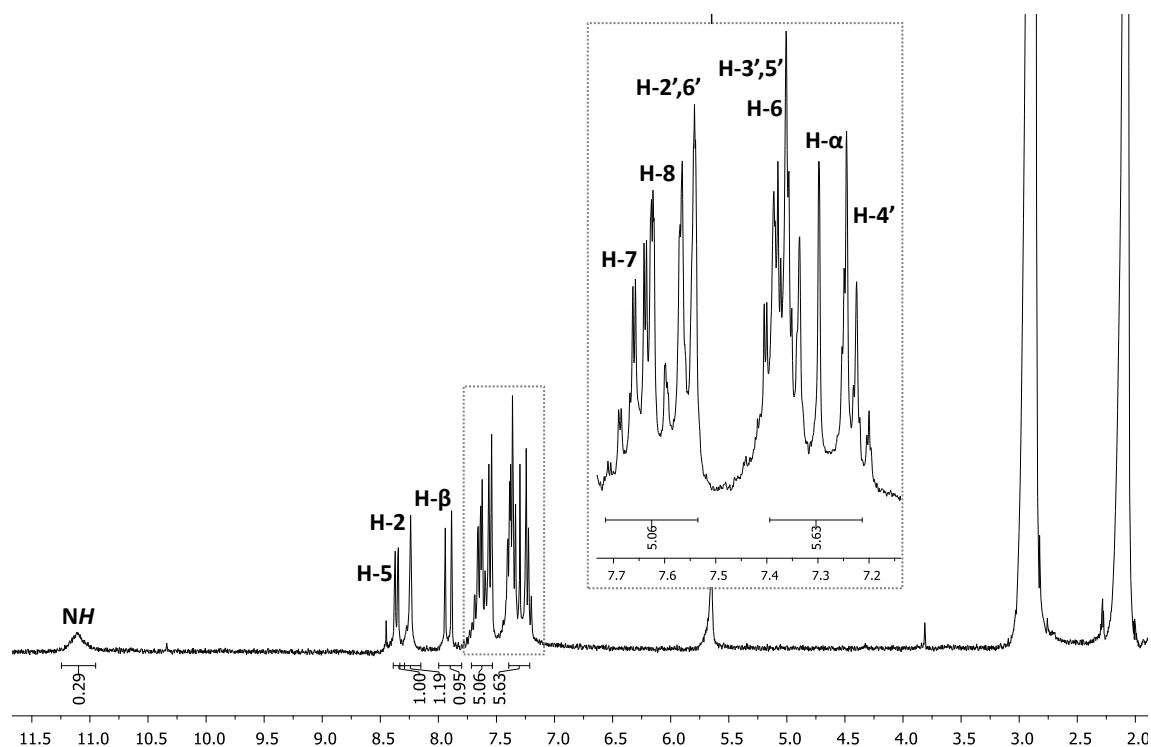


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (133a).

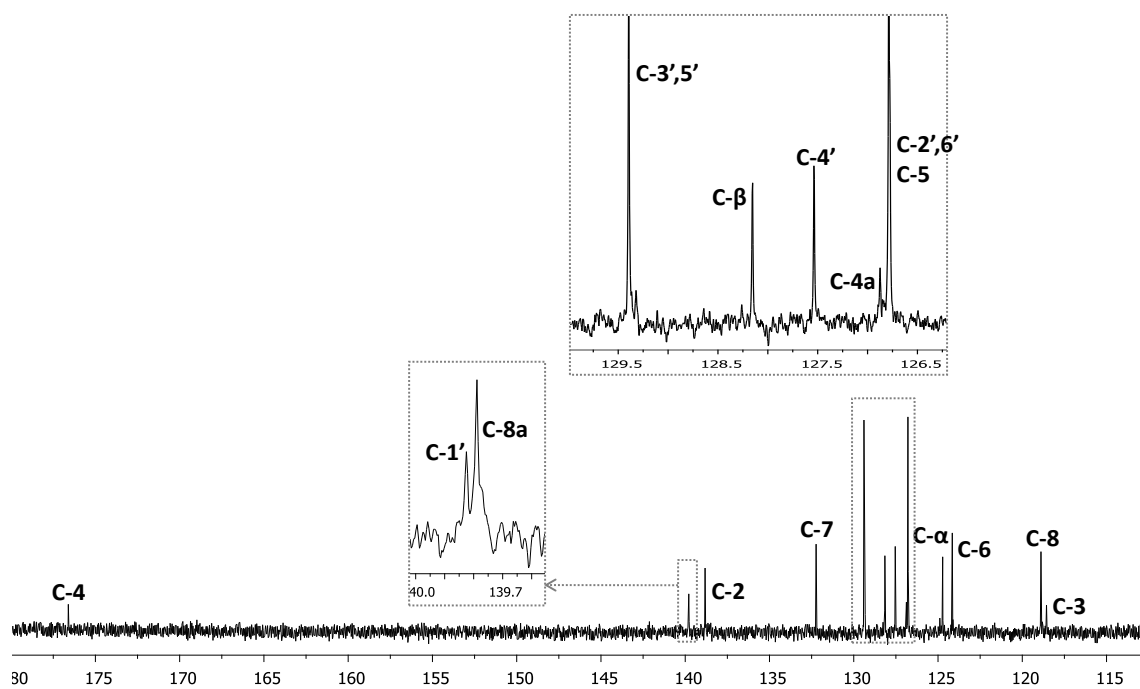


Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (133a).

Tabela 24. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136a-e**.

Composto Sinal	136a	136b	136c	136d	136e
NCH₃	3,88; s	3,83; s,	3,87; s	3,86; s	3,93; s
H-2	7,77; s	7,69; s	7,76; s	7,72; s	7,81; s
H-5	8,55; dd <i>J</i> 8,5; 1,6	8,52; d <i>J</i> 7,5	8,55; dd <i>J</i> 8,1; 1,7	8,54; dd <i>J</i> 8,0; 1,6	8,57; dd <i>J</i> 8,0 e 1,6
H-6	7,39-7,44; m	7,34-7,41; m	7,38-7,44; m	7,38-7,49; m	7,26-7,52; m
H-7	7,64-7,70; m	7,65; ddd <i>J</i> 7,8; 7,4; 1,4	7,66; ddd <i>J</i> 7,8; 7,7; 1,7	7,64-7,69; m	7,72; ddd <i>J</i> 8,0; 7,8; 1,6
H-8	7,39-7,44; m	7,34-7,41; m	7,38-7,44; m	7,38-7,49; m	7,26-7,52; m
H-α	7,15-7,25; m	7,01; d <i>J</i> 16,3	7,02-7,11; m	7,04; d <i>J</i> 15,5	7,20; d <i>J</i> 16,0
H-β	7,65; d <i>J</i> 16,0	7,56; d <i>J</i> 16,3	7,55; d <i>J</i> 16,3	7,64; d <i>J</i> 16,3	7,95; d <i>J</i> 16,0
H-2'	7,52; d <i>J</i> 7,3	7,44; d <i>J</i> 8,7	7,02-7,11; m	7,47; dd <i>J</i> _{HH} 6,1 e <i>J</i> _{HF} 2,7	8,38; s
H-3'	7,34; t <i>J</i> 7,3	6,87; d <i>J</i> 8,7	---	7,03; t <i>J</i> _{HH} = <i>J</i> _{HF} 8,7	---
H-4'	7,15-7,25; m	---	---	---	8,05; dd <i>J</i> 8,6; 1,5
H-5'	7,34; t <i>J</i> 7,3	6,87; d <i>J</i> 8,7	6,84; d <i>J</i> 8,3	7,03; t <i>J</i> _{HH} = <i>J</i> _{HF} 8,7	7,26-7,52; m
H-6'	7,52; d, <i>J</i> 7,3	7,44; d <i>J</i> 8,7	7,02-7,11; m	7,47; dd <i>J</i> _{HH} 6,1 e <i>J</i> _{HF} 2,7	7,79-7,81; m
3'-OCH₃	---	---	3,90; s	---	---
4'-OCH₃	---	3,82; s	3,93; s	---	---

Tabela 25. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136a-e**.

Composto Sinal	136a	136b	136c	136d ^(a)	136e
NCH₃	41,0	40,9	40,9	41,0	41,1
C-2	142,1	141,6	141,5	142,1	143,5
C-3	118,6	118,8	118,8	118,3	117,5
C-4	176,4	176,1	176,1	176,2	176,3
C-5	127,5	127,2	127,4	127,3	127,4
C-6	124,0	123,8	123,7	123,9	124,3
C-7	131,9	131,7	131,8	131,9	132,2
C-8	115,2	115,2	115,2	115,2	115,3
C-9	139,4	139,2	139,3	139,3	139,3
C-10	126,7	126,5	126,6	126,7	127,0
C-α	122,6	120,4	120,5	122,4 d, <i>J</i> 2,2	126,0
C-β	128,4	127,8	128,0	127,2	126,2
C-1'	138,3	131,0	131,3	134,4 d, <i>J</i> 3,5	140,4
C-2'	126,3	127,5	108,6	127,6 d, <i>J</i> 7,9	120,1
C-3'	128,5	114,0	148,5	115,4 d, <i>J</i> 21,5	148,7
C-4'	127,1	158,9	149,0	162,0 d, <i>J</i> 246,4	121,4
C-5'	128,5	114,0	111,0	115,4 d, <i>J</i> 21,5	129,5
C-6'	126,3	127,5	119,5	127,6 d, <i>J</i> 7,9	132,5
3'-OCH₃	---	---	55,9	---	---
4'-OCH₃	---	55,3	55,8	---	---

^(a) *J* em Hz.

4.3. Caracterização estrutural das 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-onas

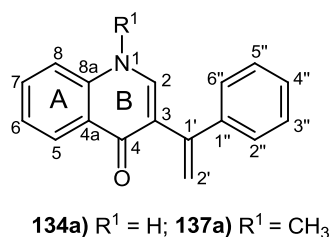


Figura 87. Estrutura e sistema de numeração das 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-onas **134a** e **137a**.

Tendo em conta a baixa solubilidade da 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona (**134a**) relativamente à 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**137a**) (**Figura 87**), os espectros de RMN da primeira foram obtidos em metanol deuterado, enquanto que os de **136a** foram obtidos em clorofórmio deuterado, pelo que não será possível efetuar estudos comparativos exatos. No entanto, os espectros de RMN 1H e ^{13}C dos dois compostos (**134a** e **137a**) apresentam muitas similaridades.

As principais características do espectro de RMN de 1H da 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**137a**) consistem nos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2 e H-2' e dos prótons do grupo 1-metilo (NCH_3) (**Figura 88**). A ressonância de H-2 (δ 7,55 ppm) surge na forma de singuleto a elevados valores de frequência devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo (C-4) e pelo efeito de indução do átomo de azoto. As ressonâncias dos prótons H-2' (δ 5,65 e 5,78 ppm, respetivamente) surgem a desvios típicos dos prótons vinílicos, como dois dupletos com uma constante de acoplamento geminal 2J 1,7 Hz. A ressonância dos prótons do grupo metilo (NCH_3) surge em forma de singuleto na zona dos prótons alifáticos (δ 3,81 ppm) e encontra-se desprotegido devido ao facto de estar ligado a um átomo eletronegativo. Os restantes sinais surgem na gama de frequências típica dos prótons aromáticos e são similares às quinolonas **136a-e** discutidas anteriormente.

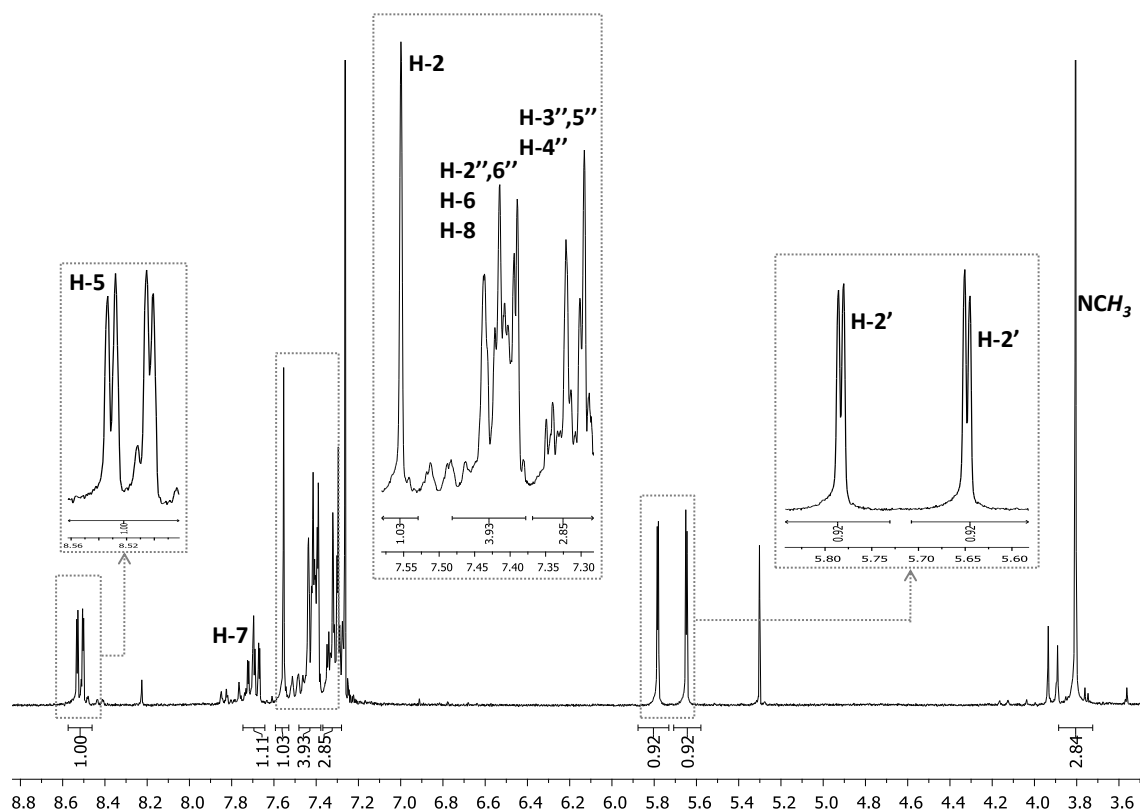


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H da 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**137a**).

Os aspectos principais do espectro de RMN de ^{13}C da 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**137a**) (**Figura 89**) são a presença, a elevados valores de frequência, do sinal correspondente ao carbono carbonílico (δ 176,2 ppm) e do sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo 1-metilo (NCH_3) na zona alifática (δ 40,7 ppm). Os restantes carbonos surgem na zona dos carbonos aromáticos e olefínicos, δ 115,1-143,8 ppm, e foram assinalados recorrendo ao espectro de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$). Assim temos o assinalamento dos carbonos C-2 a δ 143,5 ppm, C-5 e C-7 a δ 127,7 e 132,0 ppm e C-6 e C-8 a δ 123,8 e 115,1 ppm, respetivamente, C-2' que surge a valores de frequência típicos dos carbonos olefínicos, δ 116,6 ppm, e C-2'',6'', C-3'',5'', C-4'' a δ 127,2, 128,3 e 127,5 ppm, respetivamente.

Os restantes carbonos foram identificados com auxílio do espectro de HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) e as principais conectividades encontram-se representadas na **Figura 90**.

A principal característica a destacar no espectro de RMN de ^1H da 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona (**134a**) (**Figura 91**) consiste na ausência do singuleto na zona alifática correspondente ao grupo metilo, existente no espectro de RMN de ^1H da 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**137a**). Seria de esperar a existência de um singuleto largo correspondente ao protão NH, no entanto, no espectro de RMN de ^1H não é visível esse singuleto devido ao carácter lábil do protão da posição 1 e ao solvente em que foi obtido (CD_3OD).

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C da 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona (**134a**) (**Figura 92**) é destacada a ausência a baixos valores de frequência do sinal referente ao carbono do grupo metilo presente no espectro de RMN de ^{13}C da 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**137a**).

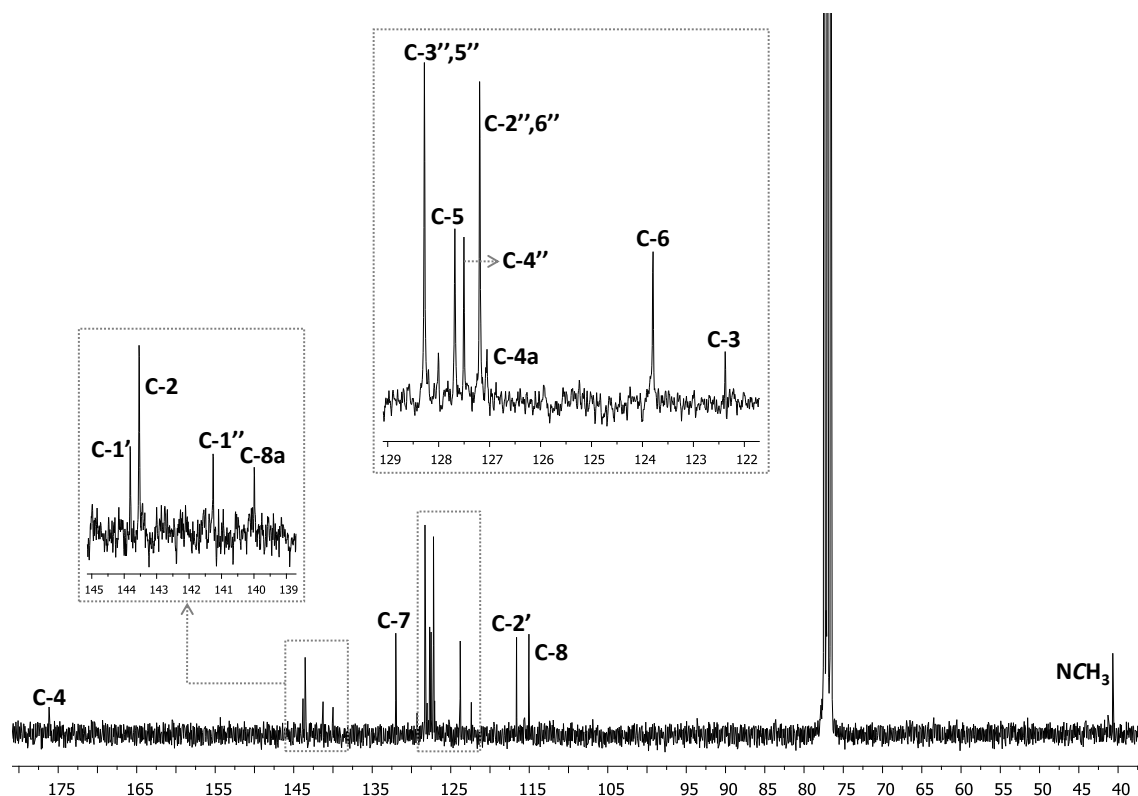


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C da 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**137a**).

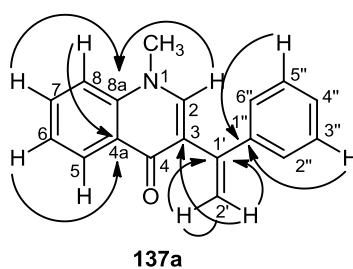


Figura 90. Representação das principais conectividades observadas no espectro de HMBC ($^3J_{H/^{13}C}$) da 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**137a**).

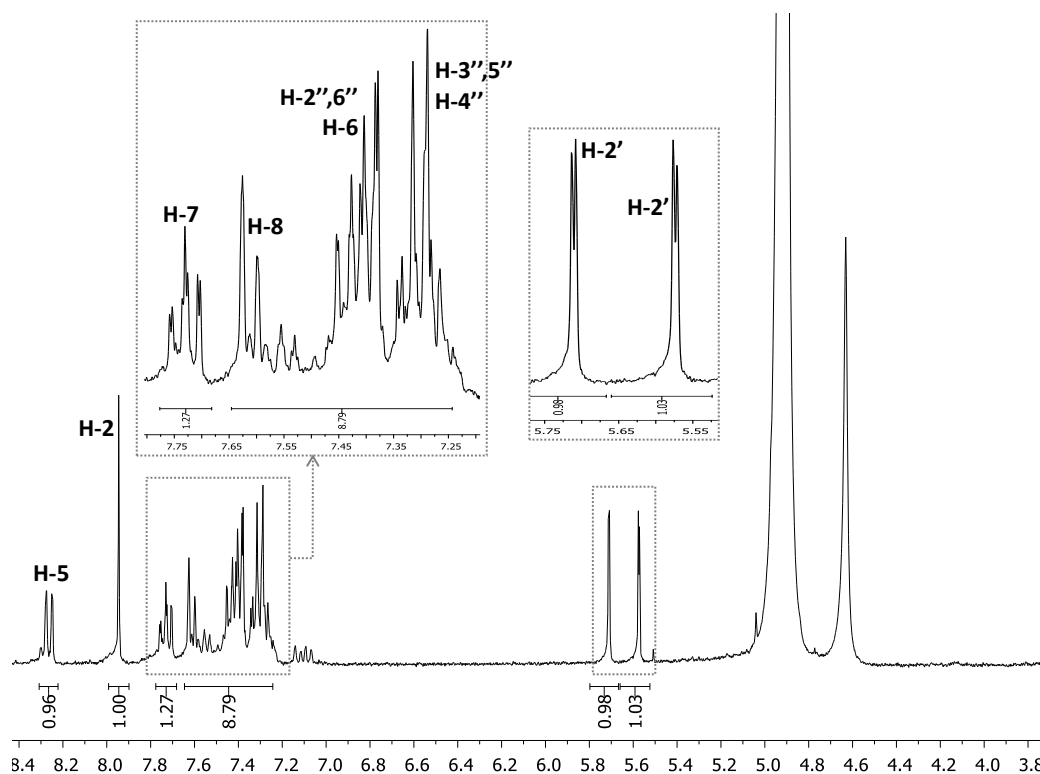


Figura 91. Espectro de RMN de 1H da 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona (**134a**).

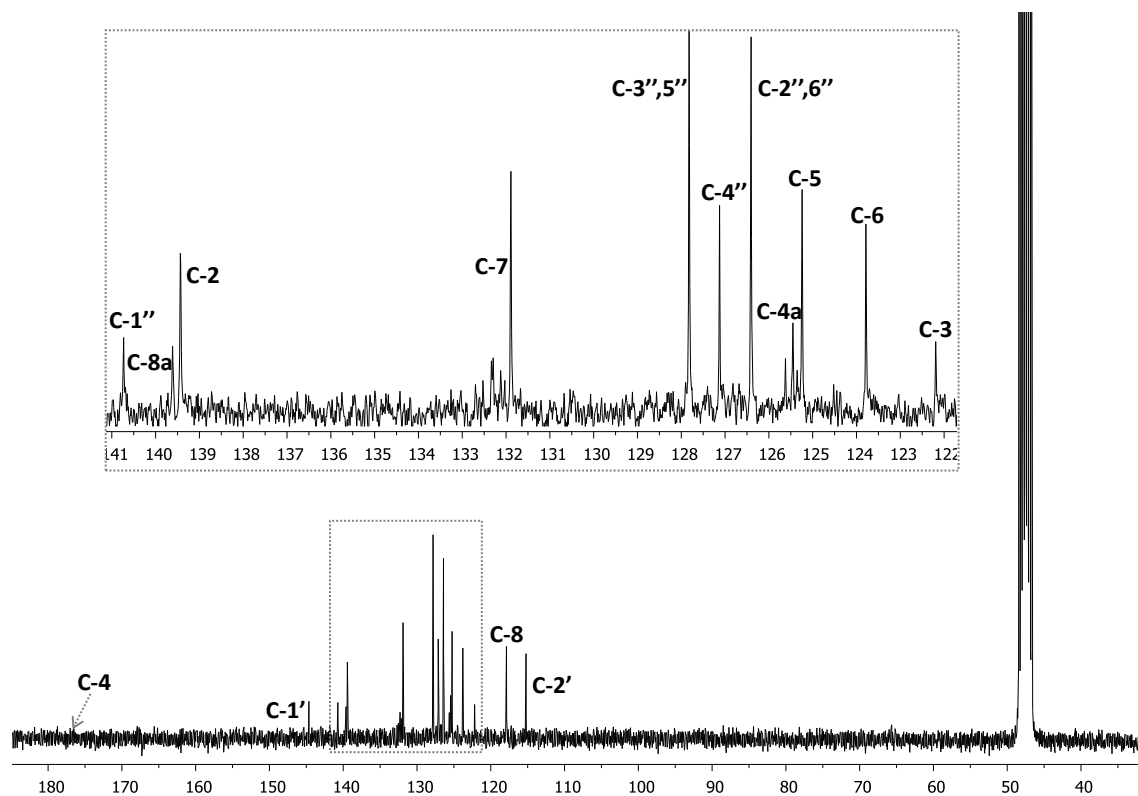


Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C da 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona (**134a**) (Nota: o carbono carbonílico C-4 foi atribuído recorrendo ao espectro de RMN de ^{13}C por projeção de HMBC).

4.4. Caracterização estrutural das 2-arilfuro[3,2-*c*]quinolinas

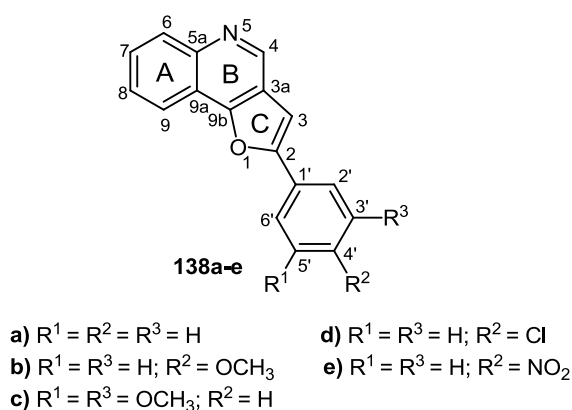


Figura 93. Estrutura e sistema de numeração das 2-arilfuro[3,2-*c*]quinolinas **138a-e**.

Os sinais característicos dos espectros de RMN de ^1H das 2-arilfuro[3,2-*c*]quinolinas **138a-e** (**Figura 93**) [a título de exemplo apresenta-se o da 2-(4-

clorofenil)furo[3,2-c]quinolina (**138d**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 94**) são a presença de um singuleto a elevados valores de frequência (δ 9,15-9,23 ppm), correspondente à ressonância do próton aromático H-4, que se encontra mais desprotegido pelo facto de estar ligado a um átomo eletronegativo, e a presença de um singuleto a δ 7,06-7,44 ppm correspondente à ressonância do próton H-3. No caso dos compostos **138b** e **138c** estão presentes os sinais em forma de singuleto a δ 3,89 ppm e δ 3,91 ppm, correspondentes à ressonância dos prótons dos grupos 4'-OCH₃ e 3',5'-(OCH₃)₂, respetivamente. Os restantes prótons estão distribuídos na gama de frequências típicas dos compostos aromáticos. Assim, encontram-se os sinais correspondentes aos prótons:

- ♦ H-6 e H-9 a δ 8,19-8,26 e 8,34-8,42 ppm, respetivamente, de uma forma geral como multipletos. Estes prótons encontram-se mais desprotegidos do que H-7 e H-8 pelo efeito de repulsão dos pares de eletrões não compartilhados dos átomos de nitrogénio e oxigénio.

- ♦ H-7 e H-8 a δ 7,63-7,78 e 7,63-7,75 ppm, respetivamente, sob a forma de duplo duplete de dupletos ou multiplete (para o caso do composto **138c**).

Para o anel arilo, encontram-se os sinais correspondentes aos prótons:

- ♦ H-2',6' em forma de dupletos, a δ 7,10-8,10 ppm, e H-3',5' que podem surgir na forma de dupletos (compostos **138b** e **138d**) ou multipletos (compostos **138a** e **138e**), a δ 7,02-8,42 ppm.

- ♦ H-4' que surge na forma de triplo triplete (composto **138a**) ou triplete (composto **138c**), a δ 6,53-7,41 ppm.

A presença de substituintes no anel arilo da furoquinolina altera os desvios químicos dos prótons desse anel e do próton H-3 comparativamente com a 2-fenilfuro[3,2-c]quinolina (**138a**) (**Tabela 26**). Assim:

- ♦ o grupo 4'-metoxilo tem um efeito mesomérico protetor sobre os prótons H-3',5' ($\Delta\delta$ -0,46 a -0,52 ppm) e, embora em menor intensidade, no próton H-3 ($\Delta\delta$ -0,16 ppm).

- ♦ os dois grupos 3'-OCH₃ e 5'-OCH₃ têm um efeito mesomérico protetor nos prótons *orto* H-2',6' e H-4' ($\Delta\delta$ -0,86 ppm e $\Delta\delta$ -0,88 ppm, respetivamente).

- ♦ o grupo 4'-nitro tem um efeito mesomérico desprotetor nos prótons *orto* H-3',5' ($\Delta\delta$ +0,88 ppm) e, embora de menor intensidade, nos prótons H-2',6' ($\Delta\delta$ +0,14 ppm) e no próton H-3 ($\Delta\delta$ +0,22 ppm).

- ♦ o substituinte de 4'-cloro não altera significativamente os desvios químicos dos prótons circundantes.

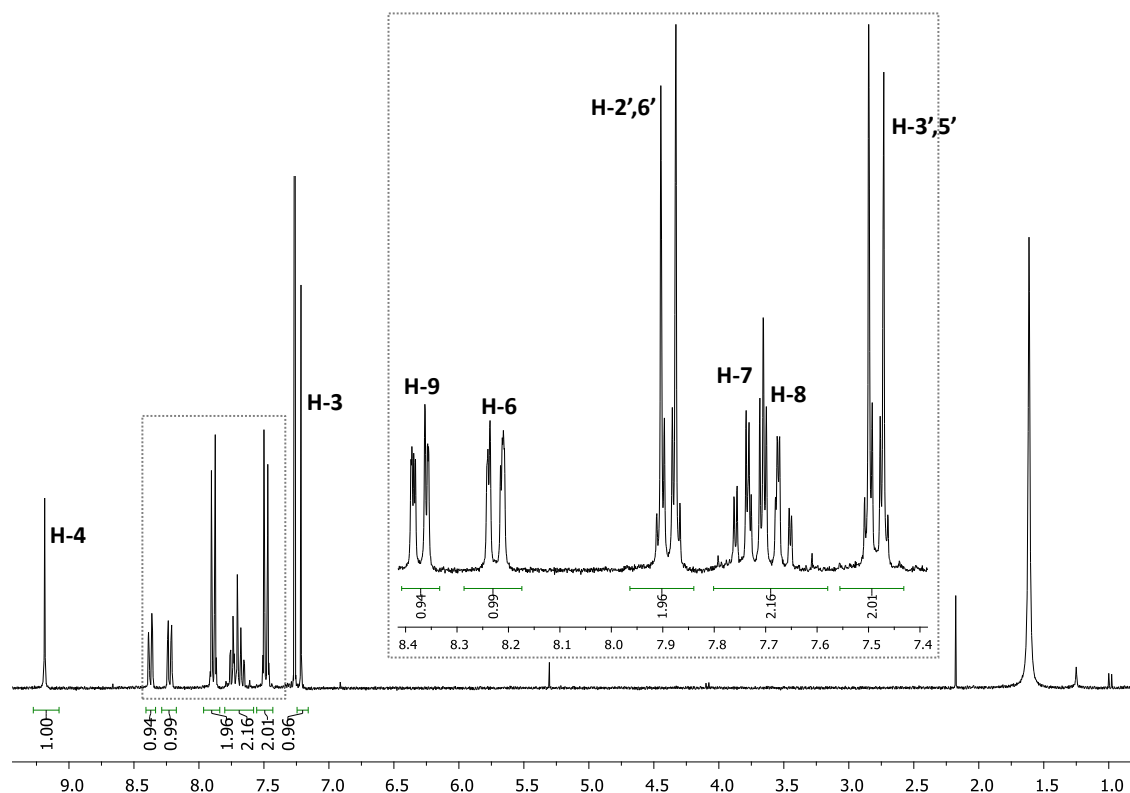


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H da 2-(4-clorofenil)furo[3,2-c]quinolina (**138d**).

Os sinais dos espectros de RMN de ^{13}C das 2-arilfuro[3,2-c]quinolinas **138a-e** [a título de exemplo apresenta-se o da 2-(4-clorofenil)furo[3,2-c]quinolina (**138d**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 95**)] estão distribuídos pela gama de frequências característica dos compostos do tipo aromático (δ 98,7-160,3 ppm), à exceção dos compostos **138b** e **138c** que apresentam sinais a baixos valores de frequências, correspondente à ressonância dos carbonos dos grupos 4'-OCH₃ (δ 55,4 ppm) e 3',5'-(OCH₃)₂ (δ 55,5 ppm), respetivamente. Destaca-se o sinal correspondente a C-3 (δ 98,7-104,2 ppm), que surge mais protegido do que os restantes carbonos da zona aromática devido ao efeito mesomérico protetor do par de eletrões não compartilhados do átomo de oxigénio.

Os carbonos protonados foram identificados através de espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [a título de exemplo apresenta-se o da 2-(4-clorofenil)furo[3,2-c]quinolina (**138d**) e as respetivas correlações (**Figura 96**)]. Destaca-se o carbono C-9 a (δ 119,9-120,1 ppm) que surge mais protegido do que C-6, C-7, C-8 (δ 129,4-130,0, 127,9-129,0, 126,8-127,4 ppm, respetivamente) devido ao efeito dos pares de eletrões do átomo de oxigénio do furano.

Os carbonos assinalados através da técnica HSQC foram confirmados através da análise dos espectros bidimensionais de HMBC ($^3J_{1H/13C}$) [a título de exemplo apresenta-se o espectro de HMBC da 2-(4-clorofenil)furo[3,2-c]quinolina (**138d**) e as respetivas correlações (**Figura 97**)], que permitiram também assinalar os restantes carbonos.

A introdução de substituintes no anel arilo das 2-arilfuro[3,2-c]quinolinas **138b-e** tem efeitos a nível dos desvios químicos dos carbonos desse anel e do carbono C-3 (**Tabela 27**) comparativamente com a 2-fenilfuro[3,2-c]quinolina (**138a**). Assim:

- ♦ o grupo 4'-metoxilo tem um efeito mesomérico protetor essencialmente nos carbonos *orto* C-3',5' ($\Delta\delta$ -14,6 ppm) e em C-1' ($\Delta\delta$ -9,4 ppm) e tem um efeito desprotetor ($\Delta\delta$ +27,4 ppm) em C-4' pelo facto de este estar ligado a um átomo eletronegativo.

- ♦ os dois grupos 3'-OCH₃ e 5'-OCH₃ têm um efeito protetor nos carbonos *orto/para* C-2',6' ($\Delta\delta$ -21,8 ppm) e no carbono *orto* C-4' ($\Delta\delta$ -27,9 ppm) e têm um efeito desprotetor nos carbonos C-3' e C-5' ($\Delta\delta$ +32,2 ppm).

- ♦ o substituinte 4'-cloro tem um efeito desprotetor em C-4' ($\Delta\delta$ +5,8 ppm).

- ♦ o grupo 4'-nitro tem um efeito protetor nos carbonos C-3',5' ($\Delta\delta$ -5,5 ppm) e tem um efeito mesomérico desprotetor em C-1' ($\Delta\delta$ +3,5 ppm) e no carbono C-3 ($\Delta\delta$ +3,7 ppm). Este grupo tem um efeito desprotetor de elevada intensidade no carbono *ipso* C-4' ($\Delta\delta$ +18,5 ppm), pelo facto de este carbono passar a estar ligado a um átomo eletronegativo.

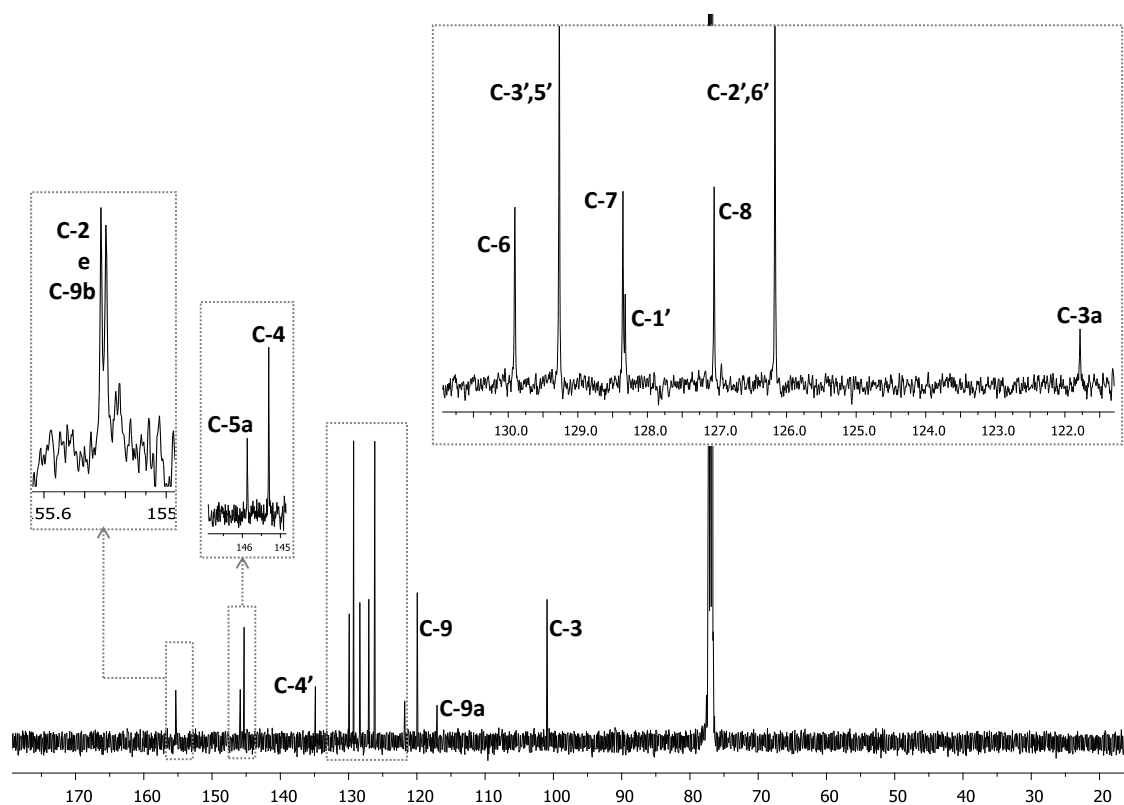


Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(4-clorofenil)furo[3,2-c]quinolina (138d).

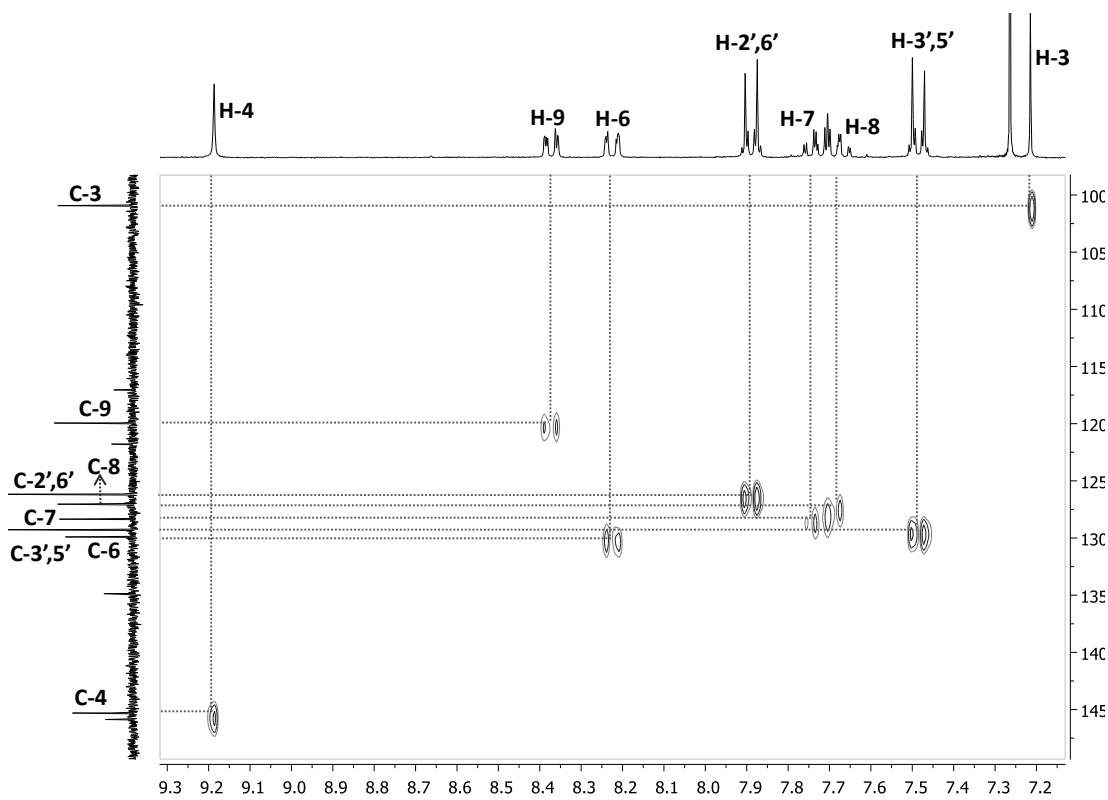


Figura 96. Espectro de HSQC da 2-(4-clorofenil)furo[3,2-c]quinolina (138d).

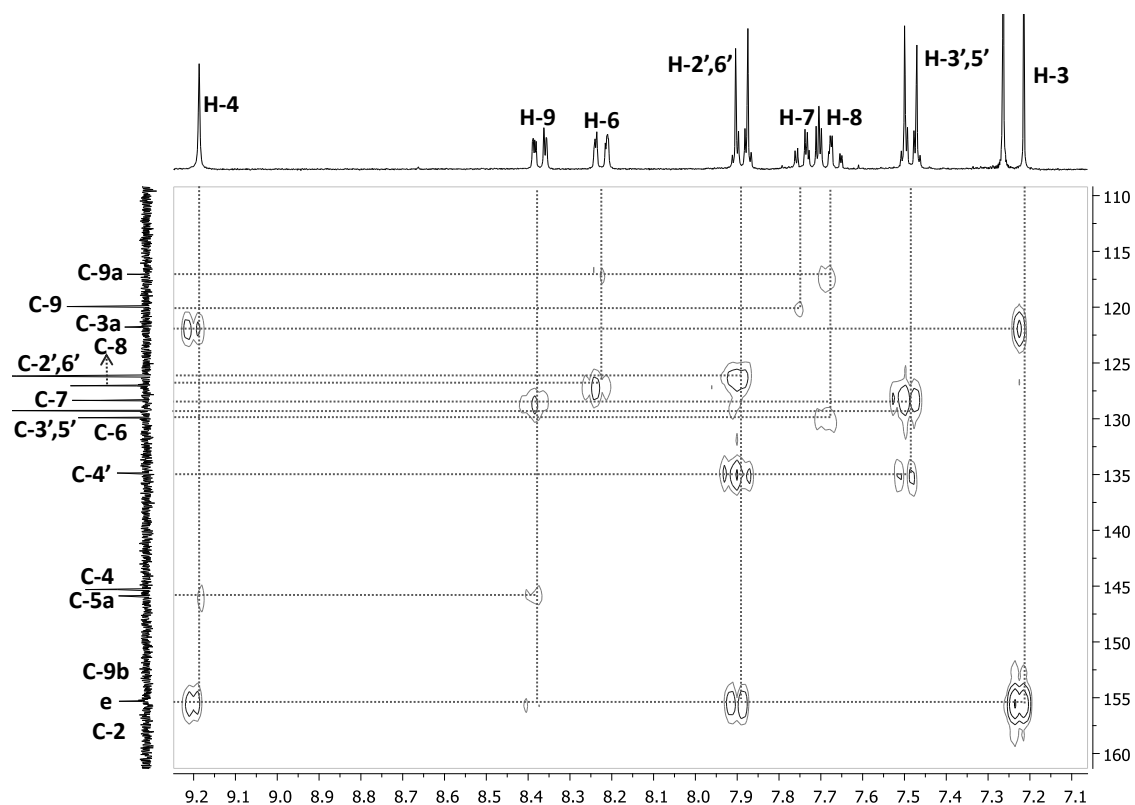


Figura 97. Espectro de HMBC da 2-(4-clorofenil)furo[3,2-*c*]quinolina (**138d**).

Tabela 26. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das 2-arilfuro[3,2-*c*]quinolinas **138a-e**.

Composto Sinal	138a	138b	138c	138d	138e
H-3	7,22; s	7,06; s	7,21; s	7,21; s	7,44; s
H-4	9,19; s	9,15; s	9,18; s	9,18; s	9,23; s
H-6	8,21-8,24; m	8,19-8,22; m	8,21-8,24; m	8,21-8,24; m	8,26; d <i>J</i> 7,9
H-7	7,72; ddd <i>J</i> 7,6; 7,2; 1,7	7,69; ddd <i>J</i> 7,4; 6,7; 1,9	7,63-7,75; m	7,73; ddd <i>J</i> 7,8; 7,0; 1,8	7,78; ddd <i>J</i> 7,9; 6,9; 1,7
H-8	7,67; ddd <i>J</i> 7,6; 7,3; 1,8	7,65; ddd 7,3; 6,7; 1,7	7,63-7,75; m	7,68; ddd <i>J</i> 7,6; 7,0; 1,4	7,71; ddd <i>J</i> 7,5; 6,9; 1,4
H-9	8,37-8,40; m	8,34-8,36; m	8,37-8,40; m	8,36-8,39; m	8,36-8,42; m
H-2'	7,96; d <i>J</i> 8,8	7,88; d <i>J</i> 8,8	7,10; d <i>J</i> 2,2	7,89; d <i>J</i> 8,7	8,10; d <i>J</i> 8,9
H-3'	7,48-7,54; m	7,02; d <i>J</i> 8,8	---	7,48; d <i>J</i> 8,7	8,36-8,42; m
H-4'	7,41; tt <i>J</i> 7,5; 1,3	---	6,53; t <i>J</i> 2,2	---	---
H-5'	7,48-7,54; m	7,02; d <i>J</i> 8,8	---	7,48; d <i>J</i> 8,7	8,36-8,42; m
H-6'	7,96; d <i>J</i> 8,8	7,88; d <i>J</i> 8,8	7,10; d <i>J</i> 2,2	7,89; d <i>J</i> 8,7	8,10; d <i>J</i> 8,9
3',5'-OCH ₃	---	---	3,91; s	---	---
4'-OCH ₃	---	3,89; s	---	---	---

Tabela 27. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 2-arilfuro[3,2-c]quinolinas **138a-e**.

Composto Sinal	138a	138b	138c	138d	138e
C-2	156,2	160,3	156,2	155,29 ou 155,26	153,7
C-3	100,5	98,7	101,0	100,9	104,2
C-3a	121,9	122,1	121,8	121,8	121,4
C-4	145,3	145,1	145,3	145,3	145,5
C-5a	145,7	145,5	145,8	145,8	146,2
C-6	129,8	129,4	129,8	129,9	130,0
C-7	128,2	127,9	128,2	128,4	129,0
C-8	126,9	126,8	126,9	127,0	127,4
C-9	120,0	119,9	120,0	119,9	120,1
C-9a	117,1	117,1	117,1	117,0	116,9
C-9b	155,2	154,9	155,1	155,26 ou 155,29	156,1
C-1'	132,0	122,6	131,5	128,3	135,5
C-2'	125,0	126,5	103,2	126,1	125,3
C-3'	129,0	114,4	161,2	129,3	124,5
C-4'	129,0	156,6	101,1	134,8	147,5
C-5'	129,0	114,4	161,2	129,3	124,5
C-6'	125,0	126,5	103,2	126,1	125,3
3',5'-OCH₃	---	---	55,5	---	---
4'-OCH₃	---	55,4	---	---	---

4.5. Caracterização estrutural das 2-aryl-3-(ariletinil)furo[3,2-c]quinolinas

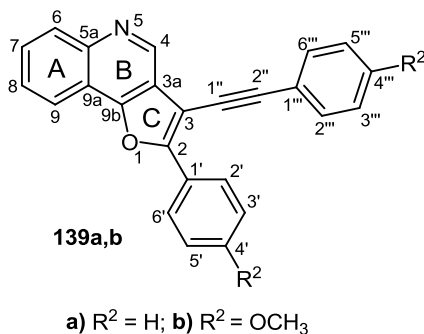


Figura 98. Estrutura e sistema de numeração das 2-aryl-3-(ariletinil)furo[3,2-c]quinolinas **139a,b**.

Um dos sinais característicos dos espectros de RMN de 1H das 2-aryl-3-(ariletinil)furo[3,2-c]quinolinas **139a,b** (**Figura 98**) [como exemplo apresenta-se o da 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)etinil]furo[3,2-c]quinolina (**139b**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 99**)] é a presença a elevados valores de frequência, δ 9,28-9,30 ppm de um singuleto correspondente à ressonância do protão H-4. Este espectro apresenta a baixos valores de frequência dois singuletos correspondentes aos protões dos grupos 4'- e 4'''-metoxilos (δ 3,88 e 3,91 ppm), respetivamente. Comparativamente com as 2-aryl-furo[3,2-c]quinolinas **138a,b**, verificou-se a ausência do singuleto correspondente ao protão H-3 e a presença de sinais correspondentes aos protões de outro grupo arilo. Os restantes sinais estão distribuídos pela gama de frequências típicas dos compostos aromáticos e são bastante similares aos dos espectros das 2-aryl-furo[3,2-c]quinolinas **138a,b** (**Tabela 28**). Destacam-se apenas os protões H-2''',6''' e H-3''',5''' a δ 7,60-7,72 e 6,97-7,60 ppm, respetivamente. Estes protões surgem na forma de multipletos para o composto **139a** e na forma de dupletos de grande intensidade para o composto **139b**. Para o composto **139a**, a desproteção dos protões H-2''',6''' relativamente aos protões H-3''',5''' é característica dos anéis do tipo fenilacetileno.

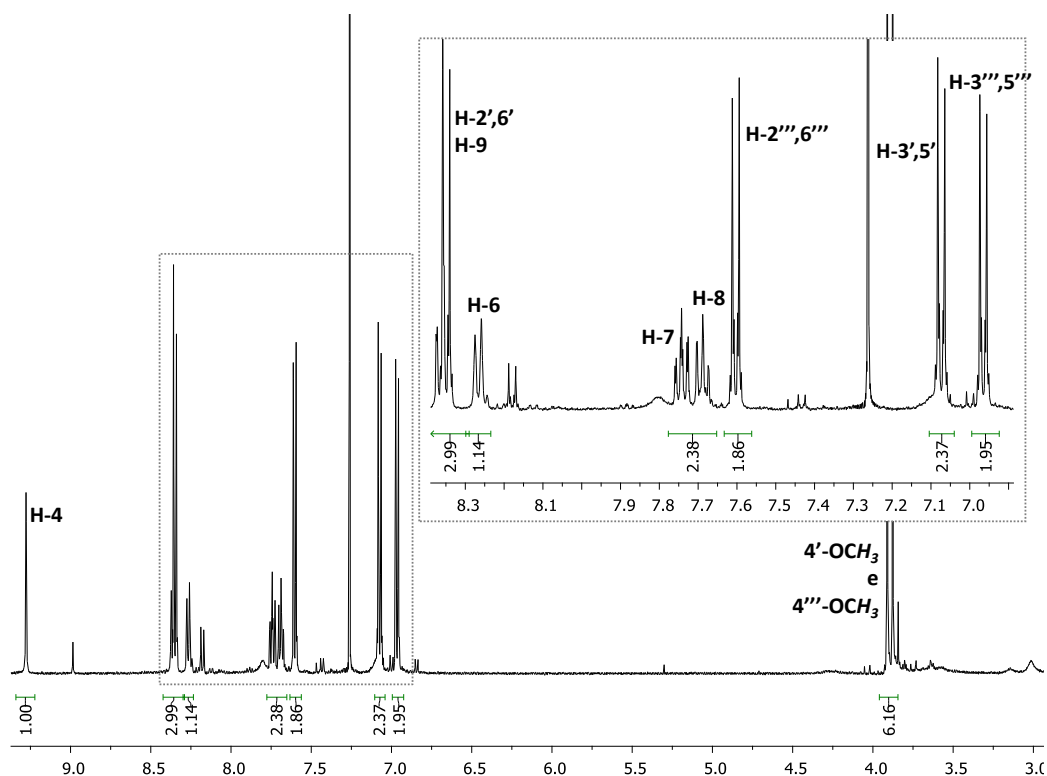


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H da 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)etnil]furo[3,2-c]quinolina (**139b**).

Os aspetos mais característicos do espectro de RMN de ^{13}C das 2-aril-3-(ariletil) furo[3,2-c]quinolinas **139a,b** [como exemplo apresenta-se o 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)etnil]furo[3,2-c]quinolina (**139b**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 100**)] é a presença dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-1'' e C-2'', na zona característica dos carbonos com hibridação sp , a δ 78,9-79,9 ppm e δ 96,9-97,3 ppm, respetivamente. O carbono C-1'' encontra-se mais protegido devido ao efeito mesomérico protetor do par de eletrões não compartilhados do átomo de oxigénio do furano. Surge também nesta zona do espectro o sinal correspondente ao carbono C-3 (δ 95,3-97,3 ppm), que se encontra mais protegido relativamente aos carbonos da zona aromática devido igualmente ao efeito protetor do par de eletrões não compartilhados do átomo de oxigénio do furano. No caso do composto **139b** são visíveis dois sinais a baixos valores de frequência, correspondentes aos carbonos dos grupos metoxilo 4'-OCH₃ e 4''-OCH₃ (δ 55,39 e δ 55,43 ppm, respetivamente).

Os restantes sinais estão distribuídos na gama de frequências típica dos compostos aromáticos e são similares aos dos espectros de RMN de ^{13}C das 2-arilfuro[3,2-c]quinolinas **138a-e**. Os carbonos protonados foram identificados através da

técnica de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo apresenta-se o da 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)etnil]furo[3,2-*c*]quinolina (**139b**) e as respectivas correlações (**Figuras 101 e 102**)] e destacam-se C-2''',6''' e C-3''',5''' a δ 131,7-133,1 e 114,2-128,6 ppm, respectivamente, e C-4''' a 128,9-160,0 ppm. Os restantes carbonos foram identificados com o auxílio dos espectros de HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) (**Figura 103**).

A introdução de grupos metoxilo nas posições 4' e 4''' (4'-OCH₃ e 4'''-OCH₃) provoca alterações nos desvios químicos dos carbonos do anel arilo da posição 2 e do anel ligado à tripla ligação comparativamente com a 2-fenil-3-(feniletinil)furo[3,2-*c*]quinolina (**139a**) (**Tabela 29**). O tipo de efeito introduzido é similar ao que acontece com o anel arilo do composto **138b**.

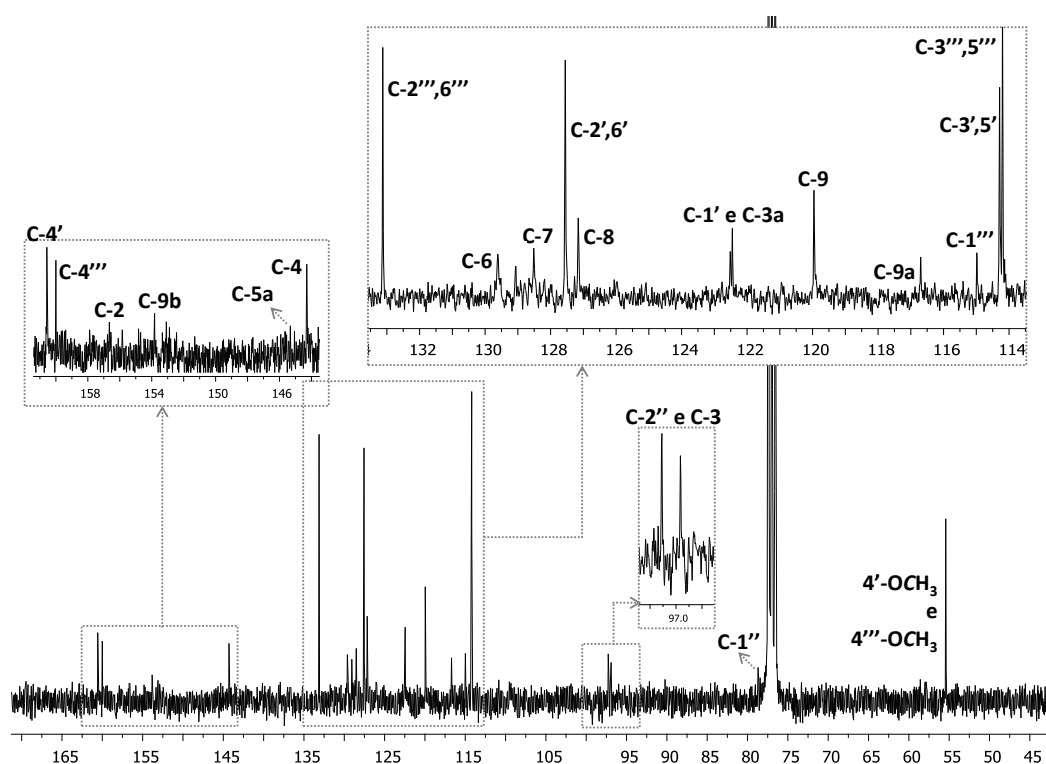


Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)etnil]furo[3,2-*c*]quinolina (**139b**) (Nota: os carbonos C-5a, C-9b e C-2 foram assinalados com a ajuda da projeção do HMBC).

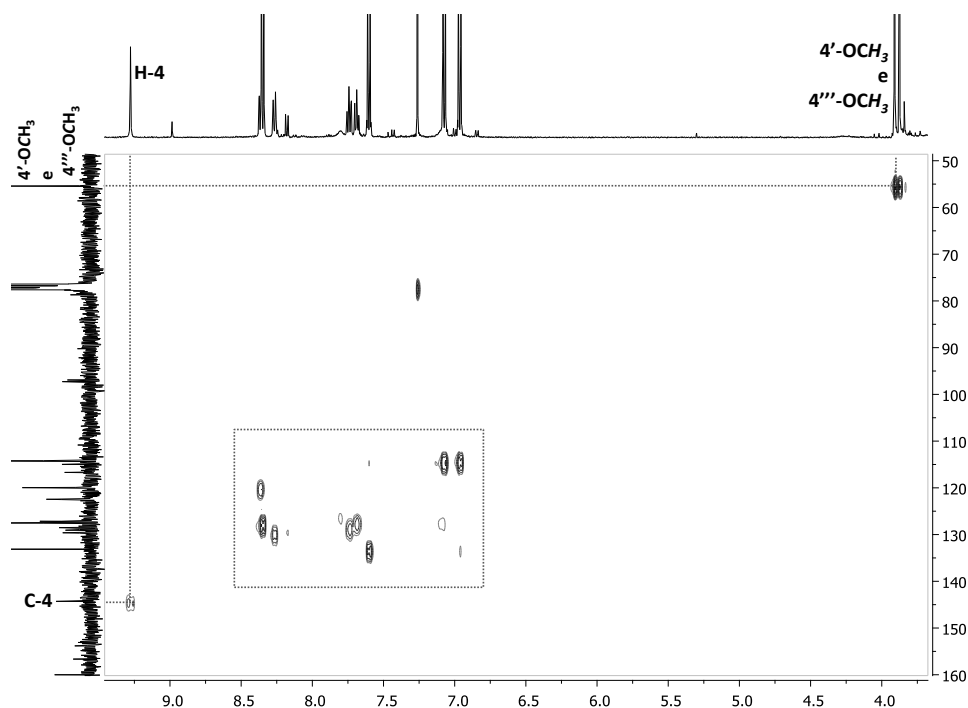


Figura 101. Espectro de HSQC da 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)etnil]furo[3,2-*c*]quinolina (**139b**).

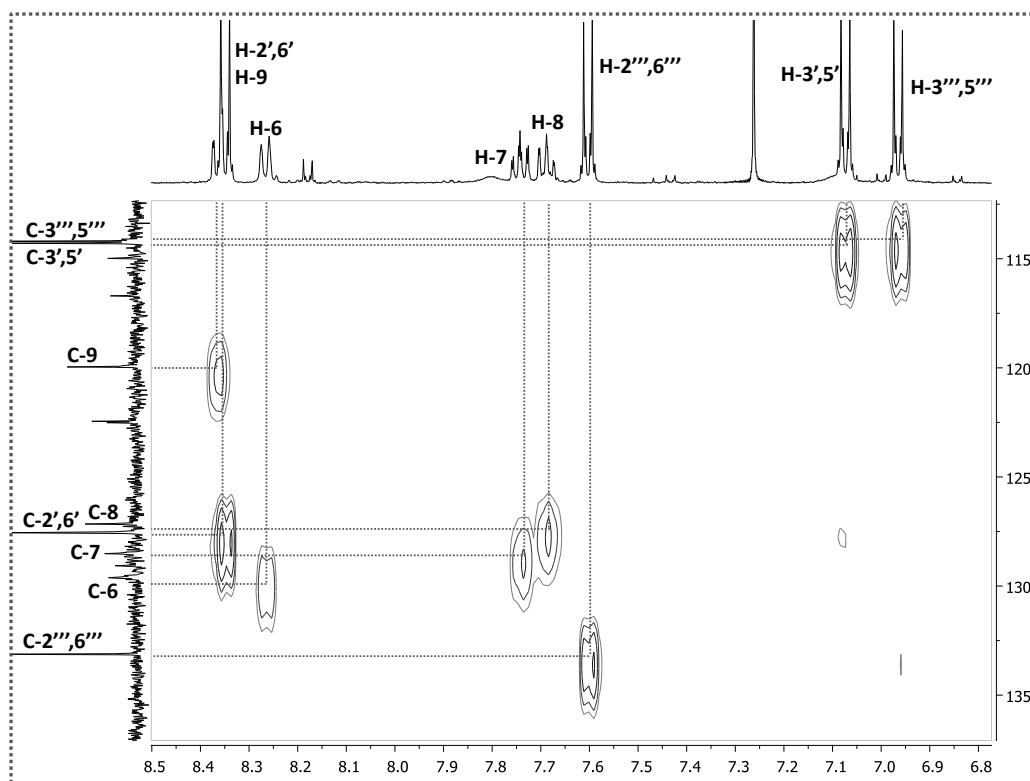


Figura 102. Ampliação do espectro de HSQC da 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)etnil]furo[3,2-*c*]quinolina (**139b**).

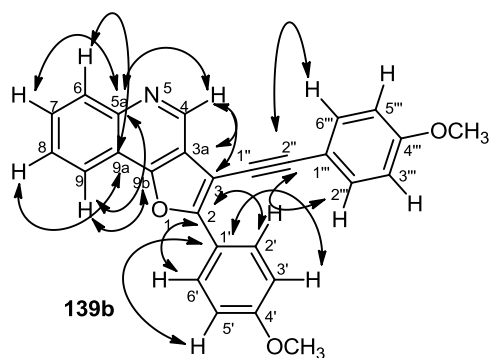


Figura 103. Principais conectividades do espectro de HMBC da 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)etnil]furo[3,2-c]quinolina (**139b**).

Tabela 28. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das 2-aryl-3-(ariletinil)furo[3,2-c]quinolinas (**139a,b**).

Composto Sinal	139a	139b
H-4	9,30; s	9,28; s
H-6	8,27; d J 7,8	8,27; d J 7,9
H-7	7,76; ddd J 7,8; 6,7; 1,7	7,74; ddd J 7,9; 7,2; 1,2
H-8	7,67-7,72; m	7,68; ddd J 7,5; 7,2; 1,1
H-9	8,38-8,43; m	8,34-8,37; m
H-2',6'	8,38-8,43; m	8,35; d J 8,9
H-3',5'	7,43-7,60; m	7,07; d J 8,9
H-4'	7,43-7,60; m	---
H-2''',6'''	7,67-7,72; m	7,60; d J 8,6
H-3''',5'''	7,43-7,60; m	6,97; d J 8,6
H-4'''	7,43-7,60; m	---
4'-OCH ₃	---	3,88 ou 3,91; s
4'''-OCH ₃	---	3,88 ou 3,91; s

Tabela 29. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 2-aril-3-(ariletinil)furo[3,2-c]quinolinas (**139a,b**).

Composto Sinal	139a	139b
C-2	156,6	156,7
C-3	95,3	96,9 ou 97,3
C-3a	122,8	122,45 ou 122,52
C-4	144,5	144,3
C-5a	146,3	145,3
C-6	129,9	129,6
C-7	128,7	128,5
C-8	127,2	127,2
C-9	120,0	120,0
C-9a	117,1	116,7
C-9b	154,1	153,8
C-1'	124,9	122,45 ou 122,52
C-2',6'	125,9	127,6
C-3',5'	128,9	114,3
C-4'	129,6	160,6
C-1''	79,9	78,9
C-2''	97,3	96,9 ou 97,3
C-1'''	127,5	115,0
C-2'',6'''	131,7	133,1
C-3'',5'''	128,6	114,2
C-4'''	128,9	160,0
4'-OCH ₃	---	55,39 ou 55,43
4'''-OCH ₃	---	55,39 ou 55,43

4.6. Caracterização estrutural das 5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-onas

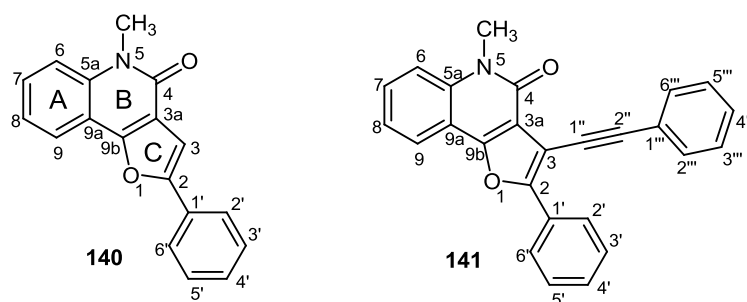


Figura 104. Estrutura e sistema de numeração das 5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-onas (**140** e **141**).

As principais características do espectro de RMN de ^1H da 5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**) (**Figura 104**) são a presença de um sinal em forma de singuleto a baixos valores de frequência, δ 3,83 ppm, correspondente à ressonância dos prótons do grupo NCH_3 e um singuleto na zona aromática, δ 7,31 ppm, correspondente a H-3 (**Figura 105**).

Os restantes sinais estão distribuídos na gama de frequências dos compostos aromáticos e são característicos do núcleo quinolona (**Tabela 30**). Assim, nesta zona encontram-se os sinais correspondentes à ressonância dos prótons:

- ♦ H-9 e H-7 que surgem como duplo duplete e duplo duplete de duplete a δ 8,12 e 7,58 ppm, respetivamente. O próton H-9 surge mais desprotegido devido ao efeito do par de eletrões não compartilhado do átomo de oxigénio do furano.

- ♦ H-8 e H-6 que surgem na forma de multipletos a δ 7,33-7,40 e 7,35-7,56 ppm, respetivamente.

- ♦ H-2',6' que surgem na forma de duplo duplete a δ 7,87 ppm e os prótons H-3',5' que surgem a δ 7,35-7,56 ppm na forma de multiplete.

- ♦ H-4' que surge na forma de multiplete a δ 7,33-7,40 ppm.

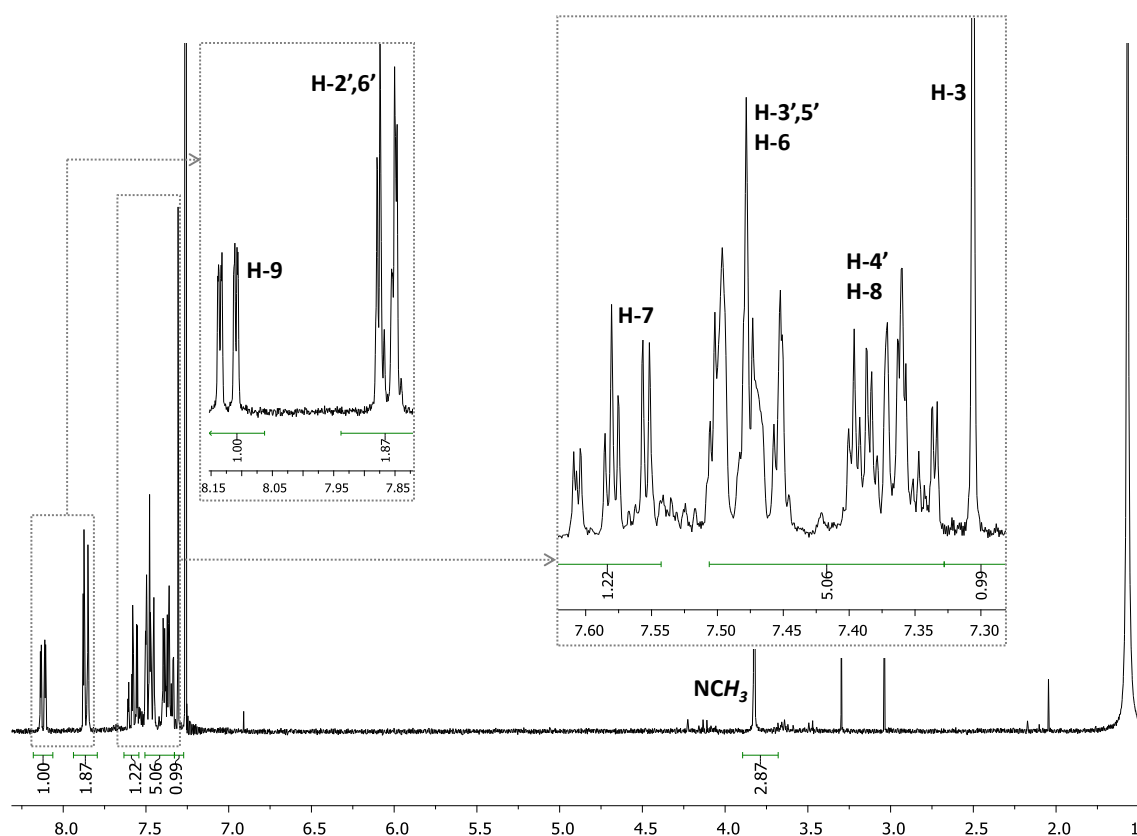


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H da 5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**).

A principal característica do espectro de RMN de ^{13}C da 5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**) (**Figura 106**) é a presença a baixos valores de frequência do sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo (NCH_3) (δ 29,7 ppm). Os restantes sinais estão distribuídos na zona aromática do espectro δ 102,9-155,6 ppm, e através do espectro bidimensional HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) foi possível atribuir os carbonos ligados a prótons. Deste modo, temos os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos (**Tabela 31**):

- ♦ C-6, C-7, C-8 e C-9 a δ 122,6, 129,5, 115,1 e 121,2 ppm, respetivamente. O carbono C-9 surge protegido devido ao efeito do par de eletrões não compartilhados do átomo de oxigénio que promove a deslocalização da carga electrónica da ligação para junto do carbono.

- ♦ C-3 que surge mais protegido, a δ 102,9 ppm, devido ao efeito protetor do par de eletrões não compartilhado do átomo de oxigénio.

- ♦ C-2',6' e C-3',5' que surgem como dois sinais intensos a δ 124,5 e 128,9 ppm, respetivamente e C-4' que surge a δ 128,6 ppm.

Os restantes sinais foram assinalados com a ajuda do espectro bidimensional de HMBC ($^3J_{1H/13C}$). Assim as conectividades:

- ♦ de H-8 permitiu identificar o carbono C-9a a δ 113,1 ppm e do protão H-3 permitiu identificar o carbono C-3a a δ 117,3 ppm. Estes carbonos surgem mais protegidos devido ao efeito protetor dos pares de eletrões não compartilhados do oxigénio e nitrogénio.

- ♦ de H-9 e H-7 permitiram identificar o carbono C-5a que surge mais desprotegido (δ 138,2 ppm), pelo facto de estar ligado a um átomo eletronegativo.

- ♦ de H-9 que permitiu identificar C-9b a elevados valores de frequência (δ 154,5 ppm), surgindo mais desprotegido pelo facto de estar diretamente ligado ao átomo de oxigénio.

- ♦ de H-2',6' e H-3 permitiram identificar o carbono C-2 a δ 155,6 ppm, e também as conectividades dos protões H-2',6' que permitiram identificar C-1' a δ 130,1 ppm.

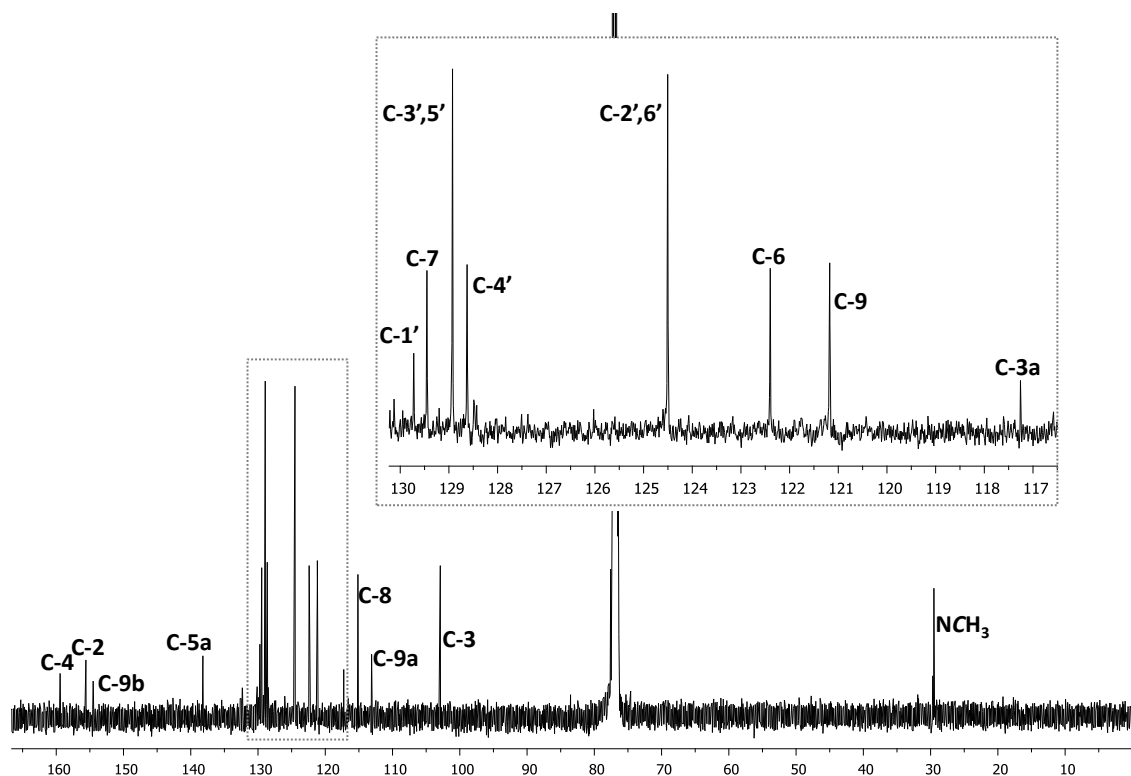


Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C da 5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**).

Uma vez que os espectros de RMN de 1H e de ^{13}C da 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**141**) apresentam algumas semelhanças com os da 5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**), apenas se irão discutir os pontos que permitem distinguir ambos os compostos (**Tabelas 30 e 31**).

No espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**141**) (**Figura 107**) (**Tabela 30**) destaca-se a presença dos sinais referentes à ressonância dos prótons do anel ligado à tripla ligação. Deste modo, na gama de frequências dos compostos do tipo aromático, encontram-se os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-2''',6''' e H-3''',5''' que surgem respetivamente a δ 7,68-7,72 e 7,35-7,56 ppm, em forma de multipletos. O próton H-4''' surge a δ 7,35-7,56 ppm. Neste espectro não é visível na zona aromática o singuleto correspondente à ressonância do próton H-3 como acontecia no espectro de RMN de ^1H da 5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**).

No espectro de RMN de ^{13}C da 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**141**) (**Figura 108**) (**Tabela 31**) é possível visualizar os dois sinais referentes aos carbonos *sp* C-1'' e C-2'' a δ 80,1 ppm e δ 97,2 ppm, respetivamente, sendo que o carbono C-1'' surge mais protegido devido ao efeito mesomérico protetor do par de eletrões não compartilhados do oxigénio do furano. A destacar também, na zona aromática do espectro correspondente aos compostos aromáticos, os sinais referentes à ressonância dos carbonos do anel ligado à tripla ligação, ou seja, os carbonos C-2''',6''' e C-3''',5''' que surgem a δ 131,7 ppm e δ 128,3 ppm, respetivamente, apresentando desvios típicos de carbonos de um anel do tipo fenilacetileno e o carbono C-1''' que surge a δ 123,3 ppm. O carbono C-4''' surge a δ 128,5 ou 129,2 ppm.

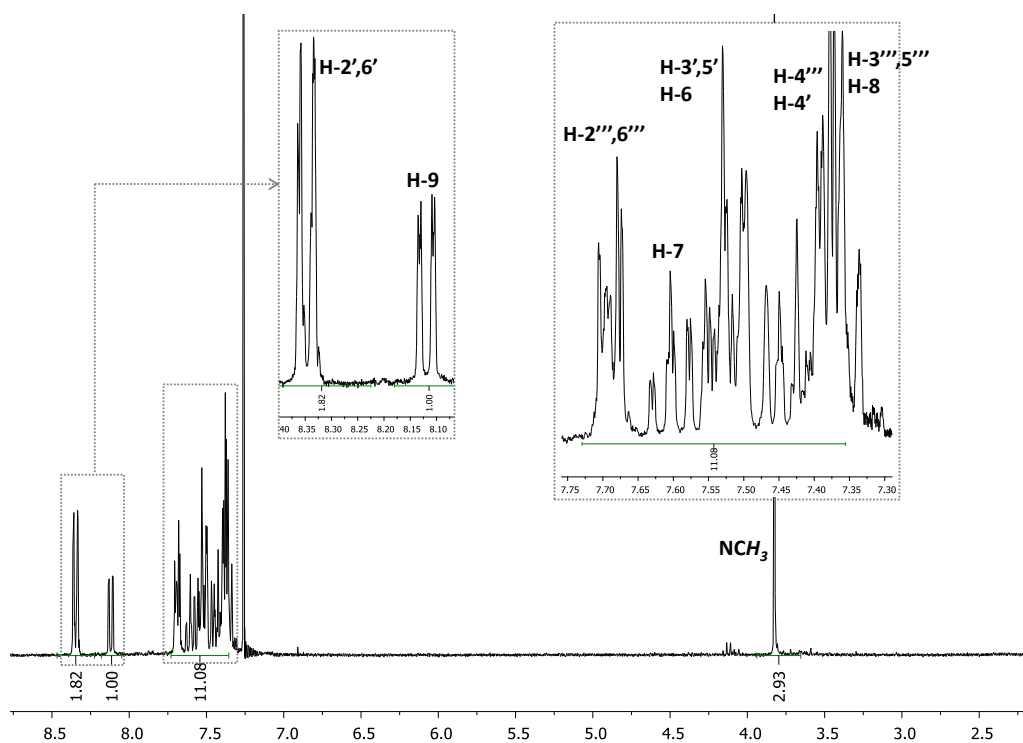


Figura 107. Espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**141**).

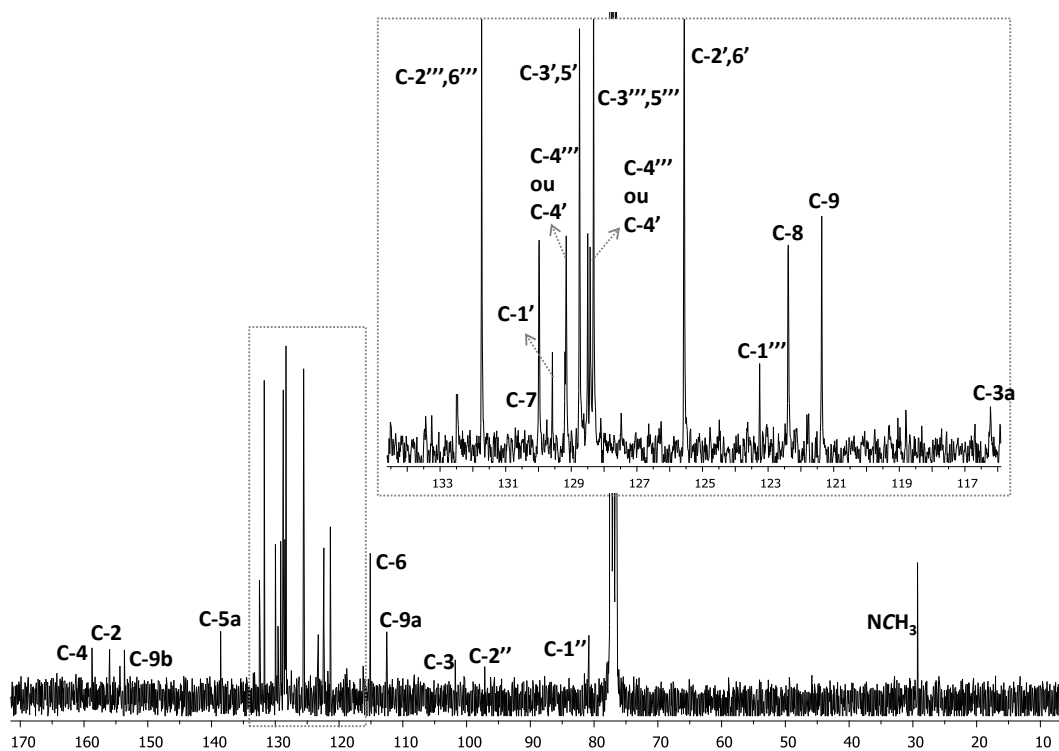


Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C da 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**141**).

Tabela 30. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das 5-metilfuro[3,2-c]quinolin-4(5*H*)-onas **140** e **141**.

Composto Sinal	140	141
NCH₃	3,83; s	3,84; s
H-3	7,31; s	---
H-4	---	---
H-6	7,45-7,51; m	7,35-7,56; m
H-7	7,58; ddd <i>J</i> 7,8; 7,1; 1,5	7,61; ddd <i>J</i> 7,9; 7,2; 1,5
H-8	7,33-7,40; m	7,35-7,56; m
H-9	8,12; dd <i>J</i> 7,8; 1,5	8,13; dd <i>J</i> 7,8; 1,5
H-2',6'	7,87; dd <i>J</i> 8,7; 1,3	8,36; d <i>J</i> 8,8
H-3',5'	7,45-7,51; m	7,35-7,56; m
H-4'	7,33-7,40; m	7,35-7,56; m
H-2'',6''	---	7,68-7,72; m
H-3'',5''	---	7,35-7,56; m
H-4''	---	7,35-7,56; m

Tabela 31. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 5-metilfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-onas **140** e **141**.

Composto Sinal	140	141
NCH ₃	29,5	29,7
C-2	155,6	156,0
C-3	102,9	101,8
C-3a	117,3	116,2
C-4	159,4	158,8
C-5a	138,2	138,6
C-6	122,6	115,1
C-7	129,5	130,0
C-8	115,1	122,4
C-9	121,2	121,4
C-9a	113,1	112,5
C-9b	154,5	153,7
C-1'	130,1	129,6
C-2',6'	124,5	125,6
C-3',5'	128,9	128,8
C-4'	128,6	128,5 ou 129,2
C-1''	---	80,1
C-2''	---	97,2
C-1'''	---	123,3
C-2''',6'''	---	131,7
C-3''',5'''	---	128,3
C-4'''	---	128,5 ou 129,2

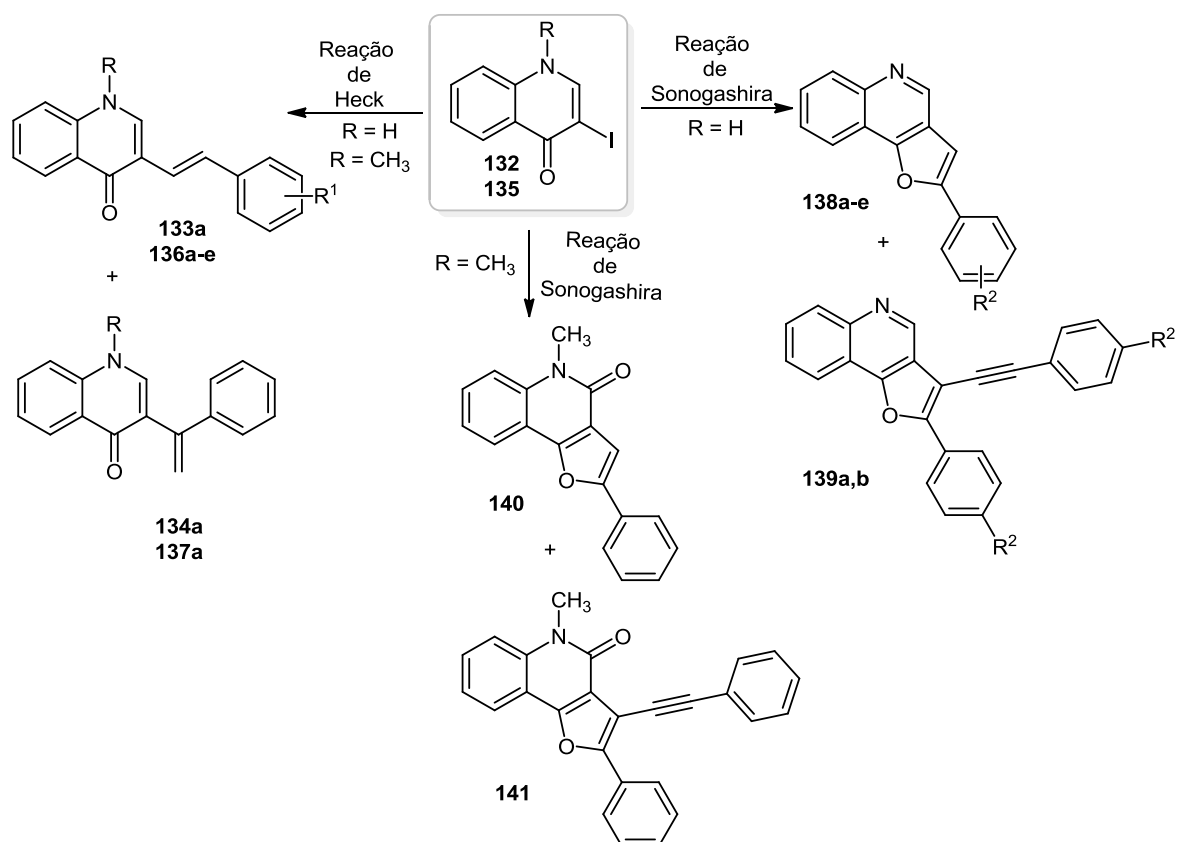
5. CONCLUSÕES

A quinolin-4(1*H*)-ona (**131**) foi obtida em bom rendimento, através da reação da 2'-aminoacetofenona (**8a**) com formato de metilo em sódio metálico e devidamente funcionalizada com iodo para ser utilizada como substrato em reações catalisadas por paládio, obtendo-se em bom rendimento a 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**).

A síntese da (*E*)-3-estirilquinolina (**133a**) através da reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) com o estireno (**88a**) ocorreu em rendimentos baixos e com um difícil processo de purificação. Esta síntese originou também a 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona (**134a**) como produto secundário. A formação destes dois produtos permitiu concluir que a reação de Heck procede por duas vias, a via neutra e a via iónica. Afim de contornar o problema do baixo rendimento do produto pretendido (**133a**), definiu-se uma nova estratégia de síntese, sendo necessário a proteção do grupo amina da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**), originando, em bom rendimento, a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**). Assim, a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) foi utilizada como reagente de partida em reações de Heck com derivados do estireno (**88a-e**), originando as (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136a-e** em bons rendimentos. Efetuou-se um estudo exaustivo para otimizar as condições reacionais usando aquecimento clássico ou sob irradiação com micro-ondas. Neste último caso, esta tecnologia permitiu reduzir os tempos de reação, mas levou a uma diminuição dos rendimentos dos produtos obtidos. Também nesta nova rota de síntese foi possível isolar o produto secundário 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**137a**) (**Esquema 62**).

Outro tipo de reação catalisada por paládio foi testada usando como reagentes de partida a 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) e a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**). Após um estudo detalhado de condições reacionais, a reação de Sonogashira de **132** com arilacetilenos **58a-e** levou à síntese de 2-arilfuro[3,2-*c*]quinolinas (**138a-e**) em bons rendimentos e também em alguns casos à formação dos produtos secundários 2-aril-3-(ariletinil)furo[3,2-*c*]quinolinas **139a,b** (**Esquema 62**). A síntese destes dois produtos, permitiu concluir que no meio reacional ocorre mais do que uma via mecanística. A reação de Sonogashira da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) com o fenilacetileno (**58a**) levou à síntese de dois produtos, a 2-fenil-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**) e a 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**141**) em baixos rendimentos. Efetuou-se um estudo exaustivo das condições reacionais no sentido de melhorar os

fracos rendimentos obtidos mas sem sucesso. A síntese inesperada destes produtos pode ser explicada pela contaminação com água no meio reacional.



Esquema 62. Esquema geral de síntese do trabalho desenvolvido neste capítulo.

6. BIBLIOGRAFIA

- ¹ E. Negishi *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley & Sons, New York, **2002**.
- ² (a) A. M. Trzeciak, J. J. Ziółkowski *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 2308; (b) J. Tsuji in "Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1996**, p.1.
- ³ J. L. Figueiredo, M. M. Pereira, J. Faria *Catalysis from Theory to Application, An Integrated Course*, Imprensa da Universidade de Coimbra, **2008**, p.357.
- ⁴ R. Chinchilla, C. Nájera *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- ⁵ (a) J. J. Li, Conrad-Limpach Reaction in *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 2nd ed.; Springer-Verlag: Berlin, **2003**; p. 81; (b) S. Niementowski *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 1394.
- ⁶ M. Llinàs-Brunet, M. D. Bailey, E. Ghio, V. Gorys, T. Halmos, M. Poirier, J. Rancourt, N. Goudreau *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6584.
- ⁷ (a) D. Zewge, C.-Y. Chen, C. Deer, P. G. Dormer, D. L. Hughes *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4276-4279; (b) R. L. Dorow, P. M. Herrinton, R. A. Hohler, M. T. Maloney, M. A. Mauragis, W. E. McGhee, J. A. Moeslein, J. W. Strohbach, M. F. Veley *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, 10, 493.
- ⁸ (a) Y. Ogata, A. Kawasaki, K. Tsujimura *Tetrahedron* **1971**, 27, 2765; (b) R. C. Fuson, D. M. Burness *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1270.
- ⁹ (a) S. Torii, H. Okumoto, L. H. Xu, M. Sadakane, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, V. N. Kalinin *Tetrahedron* **1993**, 49, 6773; (b) V. N. Kalinin, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 373.
- ¹⁰ (a) A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5215; (b) S. Tollari, S. Cenini, F. Ragaini, L. Cassar *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1994**, 1741.
- ¹¹ B. Chen, X. H. Huang, J. Wang *Synthesis* **1987**, 482.

- ¹² (a) A. I. S. Almeida, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *Synlett* **2010**, 462; (b) R. S. G. R. Seixas, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *Synlett* **2010**, 2257.
- ¹³ (a) F. H. Lo, N. K. Mak, K. N. Leung *Biomed. Pharmacother.* **2007**, 61, 591; (b) R. A. Dixon, D. Ferreira *Phytochemistry* **2002**, 60, 205; (c) W.-J. Tsai, W.-C. Hsin, C.-C. Chen *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 671.
- ¹⁴ Z.-P. Xiao, H.-Q. Li, L. Shi, P.-C. Lv, Z.-C. Song, H.-L. Zhu *ChemMedChem* **2008**, 3, 1077.
- ¹⁵ L.-J. Huang, M.-C. Hsieh, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1657.
- ¹⁶ G. H. Jin, S. K. Ha, H. M. Park, B. Kang, S. Y. Kim, H.-D. Kim, J.-H. Ryu, R. Jeon *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4092.
- ¹⁷ P. Traxler, J. Green, H. Mett, U. Séquin, P. Furet *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1018.
- ¹⁸ M. Hadjeri, M. Barbier, X. Ronot, A.-M. Mariotte, A. Boumendjel, J. Boutonnat, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2125.
- ¹⁹ S. A. Sonawane, V. P. Chavan, M. S. Shingare, B. K. Karale *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 12, 65.
- ²⁰ R. K. Smalley, R. H. Smith, H. Suschitzky *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2309.
- ²¹ A. J. Barker, T. M. Paterson, R. K. Smalley, H. Suschitzky *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1979**, 2203.
- ²² C. Praveen, K. Parthasarathy, P. T. Perumal *Synlett* **2010**, 1635.
- ²³ R. C. Elderfield, J. B. Wright *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1276.
- ²⁴ A. L. Tökés, A. Sandor *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 8, 927.
- ²⁵ O. V. Singh, R. S. Kapil *Synlett* **1992**, 751.
- ²⁶ T. Zhao, B. Xu *Org. Lett.* **2010**, 12, 212.
- ²⁷ A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J. Elguero *Liebigs Ann.* **1997**, 2065.

- ²⁸ B. K. Karale, C. H. Gill, M. S. Shingare *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 12, 267.
- ²⁹ A. Sandulache, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, L. M. P. M. Almeida, J. A. S. Cavaleiro *New J. Chem.* **2003**, 27, 1592.
- ³⁰ R. Alonso, A. Brossi *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 735.
- ³¹ S. G. Davies, B. E. Mobbs, C. J. Goodwin *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 2597.
- ³² (a) D. C. G. A. Pinto, A. Vasas, A. M. S. Silva, T. Patonay e J. A. S. Cavaleiro, resultados não publicados; (b) C. M. M. Santos, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2642.
- ³³ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581.
- ³⁴ R. F. Heck, J. P. Noley *J. Org. Chem.* **1972**, 14, 2320.
- ³⁵ H. A. Dieck, R. F. Heck *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133.
- ³⁶ Y. Ben-David, M. Portnoy, M. Gozin, D. Milstein *Organometallics* **1992**, 11, 1995.
- ³⁷ A. Jutand, A. Mosleh *Organometallics* **1995**, 14, 1810.
- ³⁸ X. Fu, S. Zhang, J. Yin, T. L. McAllister, S. A. Jiang, C.-H. Tann, T. K. Thiruvengadam, F. Zhang *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 573.
- ³⁹ A. L. Hansen, T. Skrydstryp *Org. Lett.* **2005**, 7, 5585.
- ⁴⁰ J. L. Figueiredo, M. M. Pereira, J. Faria *Catalysis from Theory to Application – An Integrated Course* **2008**, Imprensa Universidade de Coimbra, p. 360.
- ⁴¹ V. M. Wall, A. Eisenstadt, D. J. Ager, S. A. Laneman *Platinum Met. Rev.* **1999**, 43, 138.
- ⁴² C. Z. Ziegler, R. F. Heck *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2941.
- ⁴³ R. F. Heck *Org. React.* **1982**, 27, 345.
- ⁴⁴ T. Jeffery *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.
- ⁴⁵ (a) T. Jeffery *Synthesis* **1987**, 70; (b) T. Jeffery *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667.

- ⁴⁶ A. F. Littke, G. C. Fu *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10.
- ⁴⁷ J. Tsuji in “*Transition Metal Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **2000**, p. 419.
- ⁴⁸ (a) N. E. Leadbeater, J. R. Schmink *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6764; (b) C. O. Kappe, A. Stadler *Microwave in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- ⁴⁹ B. K. Singh, N. Kaval, S. Tomar, E. V. Eycken, V. S. Parmar *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 468.
- ⁵⁰ (a) A. R. Hajipour, K. Karami, G. Tavakoli *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 798; (b) N. E. Leadbeater *Chem. Commun.* **2005**, 2881; (c) P. Appukkuttan, E. Van der Eycken, W. Dehaen *Synlett* **2003**, 1204; (d) K. S. A. Vallin, P. Emilsson, M. Larhed, A. Hallberg *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6243; (e) M. Erdelyi, A. Gogoll *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165.
- ⁵¹ (a) A. R. Hajipour, F. Rafiee *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, *25*, 542; (b) Z. Du, W. Zhou, L. Bai, F. Wang, J.-X. Wang *Synlett* **2011**, 369; (c) N. Sireci, U. Yilmaz, H. Kucukbay *Asian J. Chem.* **2010**, *22*, 7153; (d) A. R. Hajipour, K. Karami, A. Pirisedigh *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 504.
- ⁵² (a) P. J. Guiry, A. J. Hennessy, J. P. Cahill *Top. Catal.* **1997**, *4*, 311; (b) W. Cabri, I. Candiani *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
- ⁵³ S. Brase, A. De Meijere *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, VCH-Wiley: New York, **1998**, 99.
- ⁵⁴ M. Ludwig, S. Stromberg, M. Svensson, B. Åkermark *Organometallics* **1999**, *18*, 970.
- ⁵⁵ (a) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1753; (b) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3654.
- ⁵⁶ M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371.
- ⁵⁷ (a) J. Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10842; (b) G. A. M. Giardina, H. M. Sarau, C. Farina, A. D. Medhurst, M. Grugni, L. F. Rveglia, D. B. Schmidt, R. Rigolio, M. Luttmann, V. Vecchiotti, D. W. P. Hay *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1794; (c) B. Staskun, S. S. Israelstam *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3191.
- ⁵⁸ J. P. Michael *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 742.

- ⁵⁹ I.-L. Tsai, W.-Y. Lin, C.-M. Teng, T. Ishikawa, S.-L. Doong, M.-W. Huang, Y.-C. Chen, I.-S. Chen *Planta Med.* **2000**, *66*, 618.
- ⁶⁰ S. S. Nazrullaev, I. A. Bessonova, K. S. Akhmedkhodzhaeva *Chem. Nat. Compd.* **2001**, *37*, 551 (*Engl. transl. of Khim. Priir. Soedin.* **2001**, 472).
- ⁶¹ C. Ito, M. Itoigawa, T. Otsuka, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1344.
- ⁶² S. G. Jagadeesh, G. L. D. Krupadanam, G. Srimannarayana *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2000**, *39*, 475.
- ⁶³ I. Butenschön, K. Möller, W. Hänsel *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1249.
- ⁶⁴ K. El Sayed, M. A. Al-Said, F. S. El-Feraly, S. A. Ross *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 995.
- ⁶⁵ F. O'Donnell, T. J. P. Smyth, V. N. Ramachandran, W. F. Smyth *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2010**, *35*, 30.
- ⁶⁶ (a) J. D. Wansi, H. Hussain, A. T. Tcho, S. F. Kouam, S. Specht, S. R. Sarite, A. Hoerauf, K. Krohn *Phytother. Res.* **2010**, *24*, 775; (b) M. E. Ferreira, A. R. De Arias, G. Yaluff, N. V. De Bilbao, H. Nakayama, S. Torres, A. Schinini, I. Guy, H. Heinzen, A. Fournet *Phytomedicine* **2010**, *17*, 375; (c) A. Inada, R. Ogasawara, I. Koga, N. Nakatini, Y. Inatomi, H. Murata, M. Nishi, T. Nakanishi *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 727; (d) T. E. Sackett, G. H. N. Towers, M. B. Isman *Chemoecol.* **2007**, *17*, 97; (e) J. P. Michael *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 223; (f) J. P. Michael *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 627; (g) J. P. Michael *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 650; (h) J. P. Michael *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 476.
- ⁶⁷ N. F. De Moura, A. F. Morel, E. C. Dessoy, N. Zanatta, M. M. Bürger, N. Ahlert, G. P. Porto, B. Baldisserotto *Planta Med.* **2002**, *68*, 534.
- ⁶⁸ (a) J. J. Serrano-Pérez, L. Serrano-Andrés, M. Merchán *Chem. Phys.* **2008**, *347*, 422; (b) Y. Chen, H.-D. Wang, X. Xia, H.-F. Kung, Y. Pan, L.-D. A. Kong *Phytomedicine* **2007**, *14*, 523; (c) A. Baumgart, M. Schmidt, H.-J. Schmitz, D. Schrenk *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *69*, 657.
- ⁶⁹ (a) Y. R. Lee, B. S. Kim, H. I. Kweon *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3867; (b) G. Bar, A. F. Parsons, C. B. Thomas *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7751; (c) M. F. Grundon *Nat. Prod. Rep.* **1987**, 225.

- ⁷⁰ (a) A. A. Fadda, A. M. Khalil, M. M. El-Habbal *J. Indian Chem.* **1991**, 68, 393; (b) M. A. Ibrahim, E. A. Abdu, A. B. Etify *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1990**, 57, 293; (c) M. Suman, P. B. Jayanti, R. P. Bahagwan, P. B. Krishna, S. P. Surendra *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 1213.
- ⁷¹ (a) M. M. Ghorab, A. Y. Hassan *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1998**, 141, 251; (b) M. M. Ghorab, O. M. Nassar *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1998**, 134/135, 57; (c) M. A. Fathy, Z. A. Salah, A. E. Abdel Ghani *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 905.
- ⁷² (a) Z. Zhang, Q. Zhang, S. Sun, T. Xiong, Q. Liu *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1756; (b) S. Vellaisamy, C. Avendaño, J. C. Menéndez *Synlett* **2007**, 1079; (c) Z. Zhou, F. Xu, X. Han, J. Zhou, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5265; (d) T. Godet, C. Vaxelaire, C. Michel, A. Milet, P. Belmont *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5632; (e) K. Nagaiah, D. Sreenu, R. S. Rao, G. Vashishta, J. S. Yadav *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4409; (f) A. Fayol, J. Zhu *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3785; (g) L. K. Basco, S. Mitaku, A. L. Skaltsounis, N. Ravelomanantsoa, F. Tillequin, M. Koch, J. Le Bras *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, 38, 1169; (h) G. Petit-Pali, M. Rideau, J. C. Chenieux *Planta Med. Phytother.* **1982**, 16, 55; (i) B. Wolters, U. Eilert *Planta Med.* **1981**, 43, 166; (j) G. H. Syoboda, G. H. Poore, P. J. Simpson, G. B. Boder. *J. Pharm. Sci.* **1966**, 55, 758.
- ⁷³ Y.-L. Chen, I.-L. Chen, T.-C. Wang, C.-H. Han, C.-C. Tzeng *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 928.
- ⁷⁴ P.-C. Wu, Y.-B. Huang, C.-K. Chang, Y.-L. Chen, C.-C. Tzeng, Y.-H. Tsai *J. Food Drug Anal.* **2005**, 13, 38.
- ⁷⁵ I. Butenschon, K. Moller, W. Hansel *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1249.
- ⁷⁶ (a) Y. Ma, C. Qian, M. Xie, J. Sun *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6462; (b) G. Babu, P. T. Perumal *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3225; (c) B. Crousse, J. P. Begue, D. B. Delpon *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5765; (d) J. Cabral, P. Laszlo *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7237.
- ⁷⁷ H. Mahesh, C. Reddy, K. V. Reddy, P. V. K. S. Kaju, V. V. Reddy *Synth. Commun.* **2004**, 34, 4089.
- ⁷⁸ G. Sabitha, M. S. Kumar Reddy, K. Arundhathi, J. S. Yadav *Arkivoc* **2006**, (vi), 153.
- ⁷⁹ A. A. Avetisyan, I. L. Aleksanyan, K. S. Pivazyanyan *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 739.

- ⁸⁰ A. A. Avetisyan, I. L. Aleksanyan, K. S. Sargsyan *Russian J. Org. Chem.* **2007**, 43, 427.
- ⁸¹ V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *Synlett* **2010**, 2565.
- ⁸² S. Vankataraman, D. K. Barange, M. Pal *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7317.
- ⁸³ K.-F. Lindahl, A. Carroll, R. J. Quinn, J. A. Ripper *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7493.
- ⁸⁴ (a) L. Brandsma *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques*; Elsevier: Oxford, **2004**, p. 293; (b) K. Sonogashira in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; F. Diederich, A. de Meijera, Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, Vol. 1, p. 319; (c) R. R. Tykwinski *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1566; (d) E. Negishi, L. Anastasia *Chem. Rev.* **2003**, 103, p. 1979; (e) K. Sonogashira in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. Negishi, A. de Meijere, Eds. Wiley-Interscience: New York, **2002**; p. 493; (f) K. Sonogashira *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.
- ⁸⁵ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- ⁸⁶ (a) R. D. Stephens, C. E. Castro *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2163; (b) R. D Stephens, C. E. Castro *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313.
- ⁸⁷ M. Eckhardt, G. C. Fu *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642.
- ⁸⁸ G. Altenhoff, S. Würtz, F. Glorius *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2925.
- ⁸⁹ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers *Organic Chemistry*, Oxford University Press: Oxford **2001**.
- ⁹⁰ (a) P. Van de Weghe *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 113; (b) S. Bräse, J. H. Kirchhoff, J. Köbberling *Tetrahedron* **2003**, 59, 885; (c) C. E. Tucker, J. G. de Vries, *Top. Catal.* **2002**, 19, 111.
- ⁹¹ (a) A. Molnár *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2251; (b) L. Yin, J. Liebscher *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133.
- ⁹² P. Bertus, F. Fécourt, C. Bauder, P. Pale *New J. Chem.* **2004**, 28, 12.
- ⁹³ U. Létinois-Halbes, P. Pale, S. Berger *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9185.

- ⁹⁴ P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.
- ⁹⁵ A. Jutand, S. Négri, A. Principaud *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 631.
- ⁹⁶ J. Gil-Moltó, C. Nájera *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1874.
- ⁹⁷ <http://www.iupac.org/> (acedido em 15/08/2011).
- ⁹⁸ J. Rigandy, S. P. Kleyney "Nomenclature of Organic Chemistry – IUPAC", Pergamon Press, Oxford, **1979**, p. 169.
- ⁹⁹ Augusto Tomé, *Introdução à nomenclatura dos compostos orgânicos*, Escolar Editora, **2010**, p.40-44.
- ¹⁰⁰ Augusto Tomé, *Introdução à nomenclatura dos compostos orgânicos*, Escolar Editora, **2010**, p.152.
- ¹⁰¹ V. L. M. Silva *Tese de Projecto Final de Curso*, **1997/1998**, Universidade de Aveiro.
- ¹⁰² M. J. Mphahlele, M. Nwamadi, P. Mabeta *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 255.
- ¹⁰³ (a) M. J. Mphahlele, M. S. Nwamadi, P. Mabeta *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 255;
(b) M. J. Mphahlele, M. A. Fernandes, H. Ottosson, A. M. El-Nahas, S. M. Ndlovu, H. M. Sithole, B. S. Dladla, D. De Waal *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 2* **2002**, 2159.
- ¹⁰⁴ L.-H. Du, Y.-G. Wang *Synth. Commun.* **2007**, 37, 217.
- ¹⁰⁵ T. N. Glasnov, S. Findenig, C. O. Kappe *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1001.
- ¹⁰⁶ A. S. Abreu, P. M. T. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, E. Gatto, M. Venanzi *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3985.
- ¹⁰⁷ E. Bossharth, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme *Org. Lett.* **2003**, 5, 2441.
- ¹⁰⁸ J.-H. Li, J.-L. Li, D.-P. Wang, S.-F. Pi, Y.-X. Xie, M.-B. Zhang, X.-C. Hu *J. Org. Chem.* **2007**, 2053.
- ¹⁰⁹ S. Venkataraman, D. K. Barange, M. Pal *Tetrahedron Lett.* **2006**, 7317.
- ¹¹⁰ G. W. Gribble *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045.
- ¹¹¹ G. Balme, D. Bouyssi, N. Monteiro *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 231.

¹¹² B. Witulski, J. R. Azcon, C. Alayrac, A. Arnautu, V. Collot, S. Rault *Synthesis* **2005**, 771.

¹¹³ N. T. Patil, H. Wu, Y. Tamamoto *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4531.

¹¹⁴ M. Balci, “*Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy*”, Elsevier, **2005**, p. 288.

¹¹⁵ M. Balci, “*Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy*”, Elsevier, **2005**, p.54.

¹¹⁶ M. Balci, “*Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy*”, Elsevier, **2005**, p. 309.

CAPÍTULO 3

Síntese de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	267
2. NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	280
3. SÍNTESE DE PIRROLO[3,2-C]QUINOLINAS USANDO COMO SINTÃO A 4-CLORO-3- IODOQUINOLINA.....	283
4. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	292
5. CONCLUSÕES	331
6. BIBLIOGRAFIA	333

1. INTRODUÇÃO

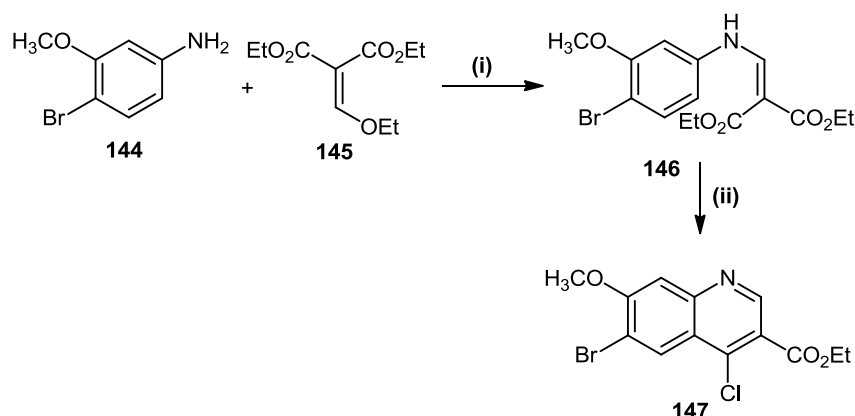
1.1. Síntese de quinolinas

A síntese de quinolinas já se encontra bastante descrita na literatura mas a procura de novos derivados com diversas funcionalizações ainda hoje desperta a atenção de muitos cientistas. Normalmente o núcleo do tipo quinolina é sintetizado através de métodos clássicos, como por exemplo os métodos de síntese de Skraup, Doebner-von Miller, Friedlander e Combes.¹ Estes métodos utilizam como precursores compostos não heterocíclicos e a abordagem mais utilizada envolve a reação entre uma amina primária aromática (anilinas) com compostos carbonílicos.

Um dos objetivos deste trabalho consiste na síntese de quinolinas polinucleares e os métodos clássicos anteriormente citados permitem a síntese de quinolinas polissubstituídas com grupos alquila e arila, sendo, por isso, difícil a sua derivatização para sintetizar derivados de quinolinas policíclicas. Na verdade uma das abordagens mais eficientes para a síntese de quinolinas polinucleares (pirroloquinolinas) é a utilização de haloquinolinas como intermediários que permitem usar os centros halogenados para efetuar diversas reações, como por exemplo, reações de substituição e de acoplamento cruzado catalisados por metais. Seguidamente são descritos alguns métodos de síntese de quinolinas halogenadas.

1.1.1. Métodos de síntese de quinolinas halogenadas

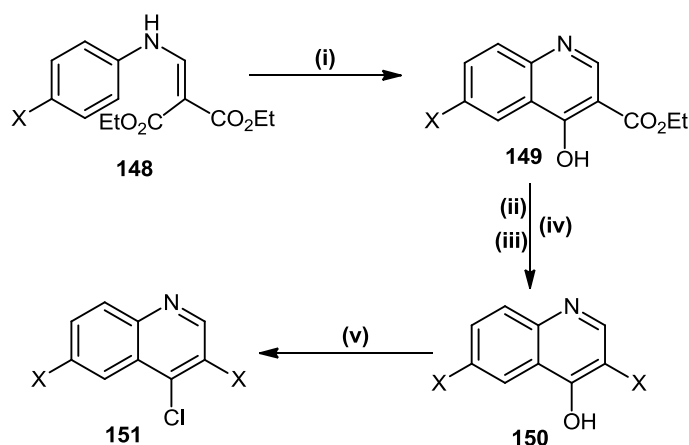
A preparação da 4,6-di-haloquinolina **147** foi efetuada a partir da reação da 4-bromo-3-metoxianilina (**144**) com o malonato de dietiletoxiétileno (**145**) em acetonitrilo à temperatura ambiente, dando origem ao composto **146**, que posteriormente é submetido a uma reação de ciclização e cloração num só passo (**Esquema 63**).^{1a}



Reagentes e condições: i: CH₃CN, temp. amb.; ii: POCl₃, tolueno, 100°C.

Esquema 63. Síntese da 4,6-di-haloquinolina **147** a partir da reação da 4-bromo-3-metoxianilina (**144**) com o malonato de dietiletoximetileno (**145**).

Um dos métodos de síntese de quinolinas 3,4,6-tri-halogenadas envolve um processo de saponificação da quinolina **149** com NaOH aquoso, seguido de descarboxilação térmica e iodação ou bromação da posição 3 com *N*-iodosuccinimida (NIS) ou *N*-bromosuccinimida (NBS), obtendo-se a 4-hidroxiquinolina 3,6-di-halogenada **150** (Esquema 64).²



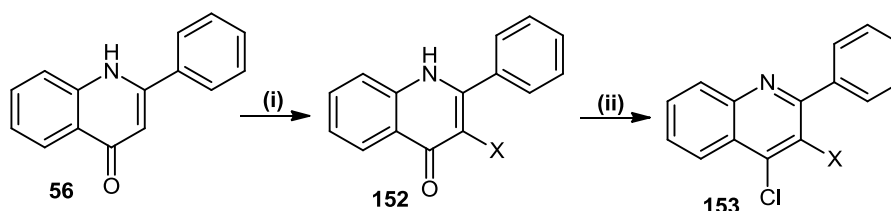
X = I ou Br

Reagentes e condições: i: éter difenílico, 250°C; ii: 10% NaOH aq.; iii: éter difenílico, 250°C; iv: NIS ou NBS, AcOH, 60°C, 2h; v: POCl₃, refluxo.

Esquema 64. Síntese de quinolinas 3,4,6-tri-halogenadas **151**.

A quinolina **150** é tratada com POCl_3 , levando à cloração da posição 4 e dando origem à 3,4,6-tri-haloquinolina **151** (**Esquema 64**). Este método de síntese de quinolinas poli-halogenadas tem a desvantagem de usar condições reacionais agressivas e um elevado número de passos para a síntese da quinolina desejada.

A síntese da quinolina halogenada nas posições 3 e 4 **153** foi efetuada a partir da 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (**56**) através de uma substituição eletrofílica na posição C-3, seguida da aromatização com POCl_3 (**Esquema 65**). A iodação da posição 3 da quinolona **56** foi efetuada com iodo, na presença de carbonato de sódio em refluxo de THF³ e no caso da bromação, a quinolona **56** foi tratada com tribrometo de piridínio ($\text{C}_5\text{H}_5\text{NHBr}_3$) em ácido acético glacial à temperatura ambiente. Após a halogenação na posição 3, as quinolonas halogenadas **152** foram transformadas nas di-halogenadas **153** por reação das primeiras com um excesso de POCl_3 em refluxo.⁴



X = I ou Br

Reagentes e condições: i: I_2 , Na_2CO_3 , THF, refluxo, 18 h para X=I ou $\text{C}_5\text{H}_5\text{NHBr}_3$, AcOH, temp. amb., 2 h para X=Br; ii: POCl_3 , refluxo, 2 h.

Esquema 65. Síntese de 3,4-di-haloquinolinas **153** a partir da halogenação da 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (**56**).

1.2. Pirroloquinolinas

1.2.1. Estrutura das pirroloquinolinas

As pirroloquinolinas são compostos heterocíclicos constituídos por uma unidade de pirrol e uma unidade de quinolina fundidos, em que o núcleo quinolina (anéis A e B) constitui a unidade central deste heterociclo polinuclear. As pirroloquinolinas podem ser classificadas como lineares (**Figura 109**) ou angulares (**Figura 110**). O anel pirrólico pode encontrar-se fundido em diferentes faces da quinolina, ou seja, a fusão do pirrol na face *b* [**Figura 109 (a)**] ou na face *g* [**Figura 109 (b)**] dá origem aos heterociclos lineares, enquanto que a fusão nas faces *a*, *c*, *f* e *h* dá origem a estruturas do tipo angular. No

entanto, além desta classificação é necessário ter em conta qual a ligação do pirrol que está fundida com a quinolina, por exemplo, o pirrol pode estar fundido na face *c* da quinolina, através da ligação C2-C3 originando a pirrolo[3,2-*c*]quinolina [**Figura 110 (a)**], no entanto se estiver fundido através da ligação C3-C4 irá originar o isómero pirrolo[3,4-*c*]quinolina [**Figura 110 (c)**].

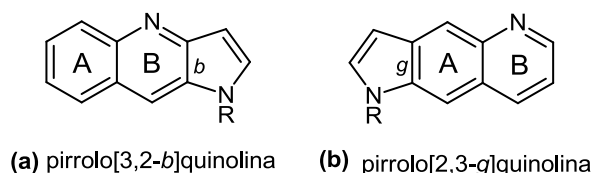


Figura 109. Pirroloquinolinas com estrutura do tipo linear.

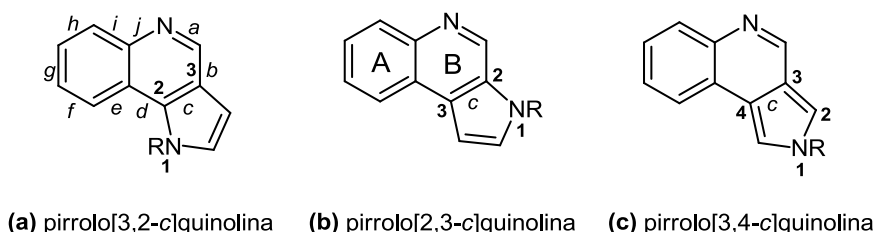


Figura 110. Pirroloquinolinas com estrutura do tipo angular.

1.2.2. Ocorrência natural de pirroloquinolinas

As pirroloquinolinas constituem o núcleo estrutural de várias moléculas com elevado interesse biológico e que se podem encontrar na natureza. A *Mycena haematopus* é um pequeno cogumelo vermelho existente na Europa e na América do Norte e encontra-se normalmente em troncos em decomposição e tocos de árvores de faia. A cor avermelhada deste cogumelo já tinha sido investigada em 1993,⁵ e só recentemente foi possível descobrir que o principal pigmento é uma pirroloquinolina [**Figura 111 (154)**]. Foram também descobertos em outros cogumelos de espécies semelhantes, *M. rosea*⁶ e *M. sanguinolenta*,⁷ outros alcalóides vermelhos do tipo pirroloquinolinas. Algumas das pirroloquinolinas [micenarubina A, D, E, F (**155**)] presentes na espécie *Mycena haematopus* estão apresentadas na **Figura 111**.⁸

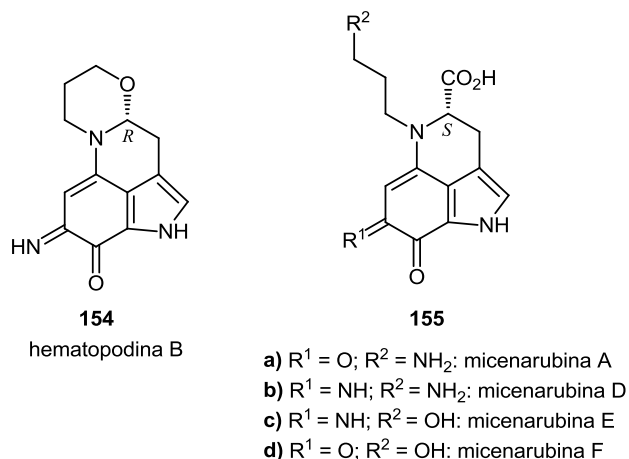


Figura 111. Alcalóides do tipo pirroloquinolina isolados do fungo *M. haematopus*.

Apesar de existirem alguns trabalhos de síntese de pirrolo[3,2-c]quinolinas anteriores à sua referência como produto natural,⁹ os alcalóides do tipo pirrolo[3,2-c]quinolina, martinelina e ácido martinélico (**Figura 112**), existentes na raiz da planta tropical *Martinella iquitosensis*, apenas foram isolados em 1995 por trabalhadores da Merck.¹⁰ Antigos relatos mostram que o extrato da raiz destas plantas era usado por grupos etnolinguísticos de oito países diferentes da América do Sul para curar doenças dos olhos.¹¹ Os trabalhadores da Merck verificaram que ambos os alcalóides funcionam como antagonistas dos receptores B_1 e B_2 da bradicinina e que possuíam atividade antibacteriana.

Estas descobertas despertaram a atenção de vários investigadores que se dedicaram à síntese total deste núcleo tricíclico, assim como à síntese de compostos análogos com o intuito de avaliar a sua atividade biológica.¹²

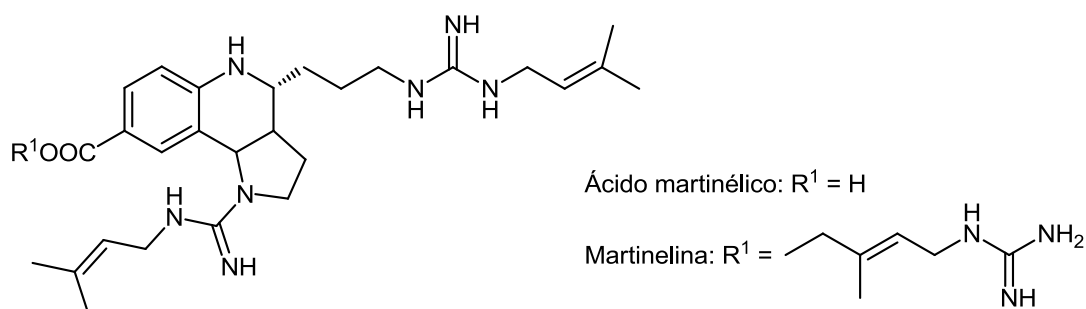


Figura 112. Estruturas dos alcalóides ácido martinélico e martinelina.

1.2.3. Relação estrutura-atividade biológica

Na pesquisa de novos alvos terapêuticos, as quinolinas polinucleares têm-se tornado compostos de relevância devido ao elevado número de propriedades biológicas que apresentam.¹³ Alguns dos alcalóides do tipo pirroloquinolina apresentados anteriormente possuem importantes propriedades antibacteriana, antifúngica e citotóxica.⁶ Outras das propriedades biológicas atribuídas às pirroloquinolinas são a atividade anticancerígena,¹⁴ antiplasmodial,¹⁵ inibidora da integrase no tratamento da infecção por HIV,¹⁶ antitumoral,¹⁷ antiproliferativa¹⁸ e como inibidora selectiva da função da glicoproteína-P.¹⁹ Em 1972, Marquez *et al.* verificaram que a 3-cloro-9-dietilaminometil-8-metoxi-11*H*-indolo[3,2-*c*]quinolina **[Figura 113 (156)]**, uma estrutura do tipo amodiaquina com anel fechado, apresentava uma elevada atividade antitumoral.²⁰ As 3-metoxi-11*H*-indolo[3,2-*c*]quinolin-1,4-dionas **[Figura 113 (157)]** e os seus 7,8,9,10-tetra-hidroderivados foram descritos na literatura por Helissey e colaboradores como possuindo atividade citotóxica contra as células leucémicas L1210.²¹ Mais tarde os mesmos investigadores, baseados em estudos de modelação de fármacos, decidem substituir um CH aromático por um átomo de nitrogénio intracíclico, e verificaram que esses novos compostos também possuíam uma elevada atividade citotóxica **[Figura 113 (158)]**.²² Alguns estudos verificaram que as pirrolo[3,2-*c*]quinolinas possuem atividade inibidora da ATPase H⁺/K⁺.²³ Recentemente Yum *et al.* verificaram que os substituintes da posição 3 das pirrolo[3,2-*c*]quinolinas afetam principalmente a atividade *in vitro* da ATPase H⁺/K⁺, enquanto que os substituintes 1-arilo afetavam principalmente a secreção de ácido gástrico *in vivo* **[Figura 113 (159)]**.²⁴ O ácido 7-cloro-3-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina-4-carboxílico está descrito como tendo elevada atividade inibidora da kinurenina-3-hidroxilase (KYN-3-OHase), o que poderá ser bastante importante na luta contra doenças neurológicas, como por exemplo a doença de Parkinson **[Figura 113 (160)]**.²⁵ Além destas, outras propriedades biológicas foram atribuídas a estas pirroloquinolinas, como por exemplo, atividade hipotensiva e anti-inflamatória.²⁶

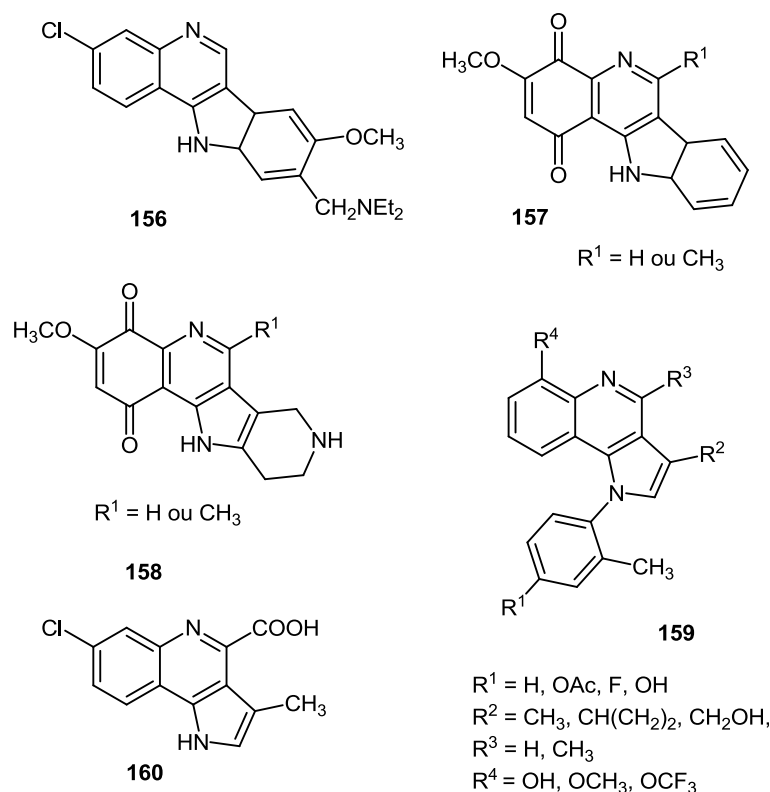


Figura 113. Alguns exemplos de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas que possuem atividade biológica.

1.2.4. Propriedades biológicas das 4-aminoquinolinas

Apesar do objetivo do trabalho ser a síntese de novas pirrolo[3,2-*c*]quinolinas, foi também necessário sintetizar novas 4-aminoquinolinas, que funcionam como precursores dos compostos alvo. As 4-aminoquinolinas estão descritas como possuindo diversas propriedades biológicas, como a atividade antiparasita, antibacteriana, citotóxica e antimalárica, antiplasmodial e analgésica.²⁷ Compostos deste tipo também estão descritos como possuindo atividade anti-úlcer e inibidora da ATPase H^+/K^+ . No entanto, sabe-se que uma das características estruturais importantes das 4-(aminoaril)quinolinas para a sua atividade biológica é a presença de um grupo éster em C-3 que será responsável pela fixação da conformação do grupo aminoarilo, devido à formação de uma ponte de hidrogénio (**Figura 114**).^{23b,c}

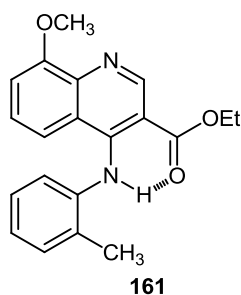
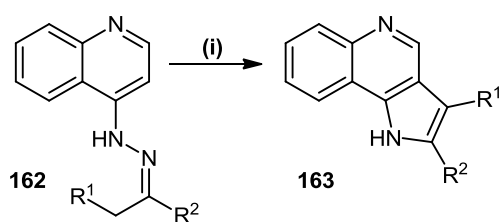


Figura 114. Representação da 4-amilaminoquinolina **161**.

1.2.5. Métodos de síntese de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas

Existem poucos relatos acerca da síntese de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas antes da descoberta destes alcalóides como produtos naturais. Os núcleos do tipo pirrolo[3,2-*c*]quinolina totalmente aromatizados são um dos objetivos deste projeto, pelo que seguidamente irão ser abordados os métodos de síntese mais utilizados para obter este tipo de núcleo. Assim, vários métodos têm sido desenvolvidos para a síntese de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas e estes incluem essencialmente ciclização térmica, reação de Diels-Alder, ciclização radicalar e ciclização através de reações com metais de transição.

As pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **163** foram obtidas através da ciclização térmica das 4-quinolil-hidrazonas **162** no solvente inerte etilenoglicol (**Esquema 66**). Trata-se de uma transformação similar à síntese de Fisher do indol, no entanto a ciclização de **162** em condições ácidas e a elevadas temperaturas leva à decomposição destas em 4-aminoquinolinas.²⁸

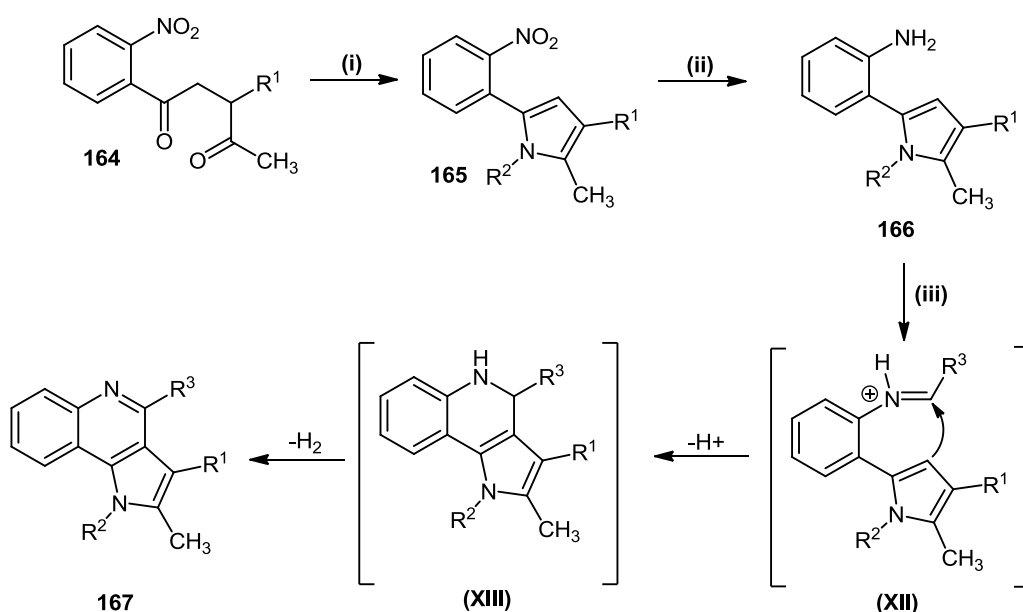


Reagentes e condições: i: etilenoglicol, 250°C.

Esquema 66. Síntese das pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **163** através da ciclização térmica da 4-quinolil-hidrazonas **162**.

Testa *et al.* descreveram a síntese de pirroloquinolinas a partir de uma adição intramolecular. A rota de síntese começa com a reação de Pall-Knorr entre as 1,4-

dicetonas **164** com alquil-, aril- e heteroaril-aminas disponíveis comercialmente, em refluxo de ácido acético durante 3-8 h, obtendo-se os 5-(*o*-nitrofenil)pirróis **165** em bom rendimento (60-80%). A redução dos compostos **165** com Pd/C permite a síntese dos derivados aminopirrol **166** em bons rendimentos que por tratamento com um pequeno excesso de aldeído na presença de 15 mol% de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) em origina os compostos desejados **167** em bons rendimentos (72-94%). Esta transformação é explicada com base numa adição intramolecular do carbono- β do pirrol à imina protonada (**XII**) obtendo-se o intermediário tricíclico (**XIII**), seguindo-se a desidrogenação espontânea (**Esquema 67**).²⁹



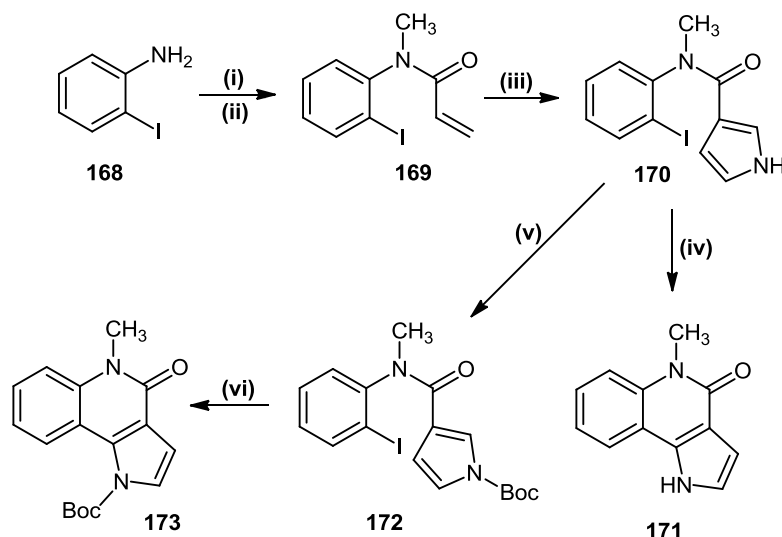
$R^1 = COCH_3, CO_2Et$; $R^2 = H, CH_3, Et, Ph$; $R^3 = Ph, 5-CH_3\text{-furano-2-ilo}$

Reagentes e condições: i: R^2NH_2 , AcOH, refluxo, 3-8 h; ii: H_2 , 10% Pd/C, EtOH, temp. amb., uma noite; iii: R^3CHO , 15 mol% PTSA, DMF, 100°C, 3 h.

Esquema 67. Síntese de pirrolo[3,2-c]quinolinas através da reação de Pall-Knorr entre 1,4-dicetonas **164** com alquil-, aril- e heteroaril-aminas.

Jones *et al.* sintetizaram o núcleo pirrolo[3,2-c]quinolina dos alcalóides martinela através de uma ciclização radicalar de *N*-(2-iodofenil)pirróis **170**. A sequência sintética inicia-se com a reação da 3-iodoanilina (**168**) com cloreto de acrilóilo, seguida da alquilação do átomo de nitrogénio da amida com iodeto de metilo originando a amida terciária **169**. O tratamento desta com isocianeto de tosilmétalo dá origem ao pirrol **170** que é sujeito a uma ciclização radicalar redutiva. A pirroloquinolina desejada **171** foi

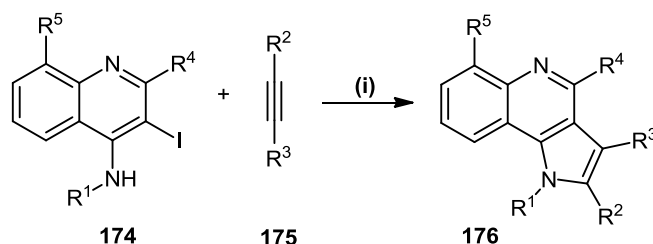
obtida em baixo rendimento (17%), devido ao facto do seu precursor, o pirrol não protegido, ser um fraco substrato. No entanto, a introdução do grupo protetor *N*-Boc tornou a ciclização mais eficiente, obtendo-se a pirroloquinolina **172** em melhores rendimentos (57%) (**Esquema 68**).³⁰



Reagentes e condições: i: $\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$, Et_2O , 0°C ; ii: MeI, NaH, THF, temp. amb.; iii: TsCH_2NC , NaH, DMSO, Et_2O , temp. amb.; iv: Bu_3SnH , AIBN, tolueno, refluxo; v: Boc_2O , Et_3N , THF, DMAP, temp. amb.; vi: Bu_3SnH , AIBN, tolueno, refluxo.

Esquema 68. Síntese de pirrolo[3,2-*c*]quinolinonas **171** e **173** através de ciclização radicalar de *N*-(2-iodofenil)pirróis **170** e **172**.

Kang *et al.* descreveram a síntese de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas polissubstituídas **176** através de reações de 4-amino-3-iodoquinolinas **174** com derivados de alcinos **175**, na presença de 5% de acetato de paládio(II), cloreto de lítio e acetato de potássio em DMF. As pirroloquinolinas correspondentes **176** foram obtidas em bons rendimentos e o estudo mostrou que os substituintes das quinolinas não são relevantes na reatividade do precursor (**Esquema 69**).³¹

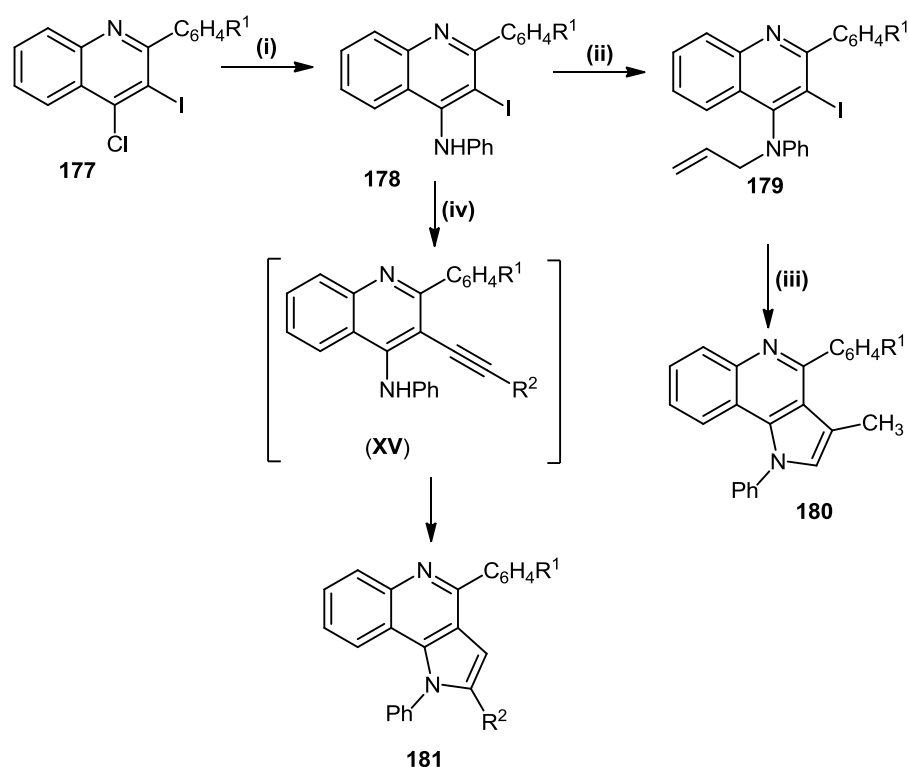


R^1 = 2-metilfenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo; benzilo; *n*-butilo; R^2 = $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$; fenilo; R^3 = CH_3 , CH_2OH ; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$; R^4 = H, CH_3 ; R^5 = OCH_3 ; OCF_3

Reagentes e condições: i: 5% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, LiCl, KOAc, DMF, 120°C , 6-8 h.

Esquema 69. Síntese de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas polissubstituídas **176** através de reações catalisadas por paládio.

Mphahlele *et al.* descrevem a síntese de derivados de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas substituídas nas posições 2, 3 e 5 a partir das 2-aryl-4-cloro-3-iodoquinolinas **177** usando reações catalisadas por paládio. Numa primeira abordagem, trataram as 2-aryl-4-cloro-3-iodoquinolinas **177** com anilina em etanol a refluxo obtendo-se as 2-aryl-3-iodo-4-(fenilamino)quinolinas **178**, as quais foram 4-*N*-aliladas com brometo de alilo na presença de hidreto de sódio em DMF, dando origem às 4-(*N*-alil-*N*-fenilamino)-2-aryl-3-iodoquinolinas **179**. As pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **180** foram obtidas em bons rendimentos (74-81%) a partir da ciclização intramolecular das 4-(*N*-alil-*N*-fenilamino)-2-aryl-3-iodoquinolinas **179** catalisada por paládio. Outros derivados de pirroloquinolinas **181** foram sintetizados usando como precursor a 2-aryl-3-iodo-4-(fenilamino)quinolina **178** e através de reações de Sonogashira (**Esquema 70**).³²



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{OCH}_3$; $\text{R}^2 = \text{fenilo}; \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3; \text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Reagentes e condições: i: NH_2Ph , EtOH, calor, 18 h; ii: $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, NaH, DMF, temp. amb. 12 h; iii: $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, Et_3N , DMF, 80°C , 4 h; iv: $\text{R}^1\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, NEt_3 , 1,4-dioxano/água (3:1, v/v), 80°C , 4 h.

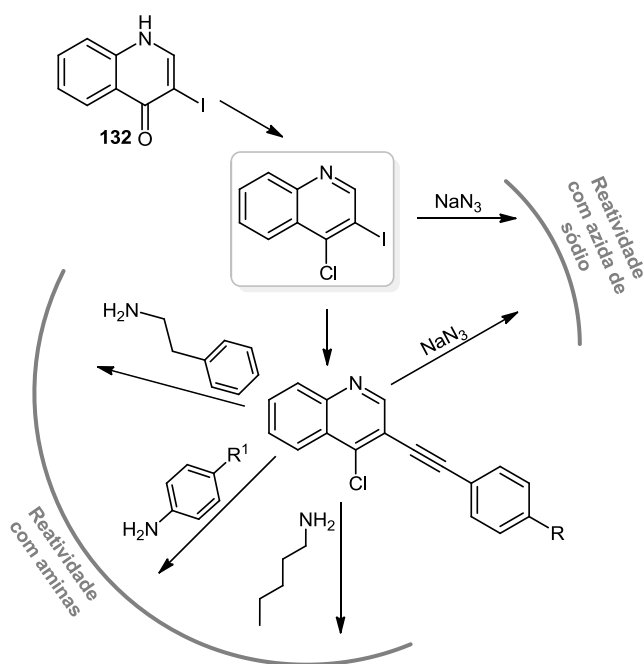
Esquema 70. Rota de síntese de pirrolo[3,2-c]quinolinas através de reações catalisadas por paládio a partir de 2-aril-4-cloro-3-iodoquinolinas **177**.

1.3. Objetivo do trabalho – estratégia de síntese

Após a revisão da literatura acerca de compostos do tipo pirrolo[3,2-c]quinolina, o interesse nestes compostos revelou-se de imediato devido às propriedades biológicas que apresentam. Os métodos de síntese de pirroloquinolinas envolvem precursores devidamente funcionalizados, e uma vez que um dos métodos de síntese surge a partir de intermediários do tipo haloquinolina devidamente substituídos, a estratégia de síntese neste trabalho foi elaborada de uma forma natural, onde se estabelece a passagem subtil das quinolonas para as quinolinas. Assim, aproveitando o facto da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) ser um dos intermediários para a síntese de outros compostos neste projeto, permitiu-nos trabalhar novamente este composto e transformá-lo na 4-cloro-3-iodoquinolina, um sintão adequado para este trabalho (**Esquema 71**). Este está ativado para a formação de ligações Csp^2-Csp^2 ou Csp^2-Csp e para substituições nucleofílicas que possibilitam a formação de novas ligações Csp^2-N , sendo assim possível a síntese das pirroloquinolinas desejadas. Assim, na posição 3 do sintão serão efetuadas reações de Sonogashira com os derivados apropriados do arilacetileno, as quais já tinham sido estudadas neste projeto (Capítulo 2) e cujo conhecimento foi bastante importante para este trabalho (**Esquema 71**).

Um outro objetivo consiste no estudo da reatividade de 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas com aminas aromáticas ou alifáticas devidamente substituídas e

subsequente formação de pirroloquinolinas. Este estudo pretende levar à formação de pirroloquinolinas substituídas na posição 1 e também na posição 2 (**Esquema 71**). Outro objetivo envolve o estudo da reatividade do sintão 4-cloro-3-iodoquinolina e da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina com a azida de sódio (**Esquema 71**).



Esquema 71. Esquema da estratégia de síntese neste capítulo.

2. NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

2.1. Quinolinas substituídas nas posições 3 e 4

A 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) e a 4-amino-3-iodoquinolina (**183**) são constituídas por uma unidade estrutural de quinolina (benzo[*b*]piridina) que se encontra substituída na posição 3 por um átomo de iodo e na posição 4, respetivamente por um átomo de cloro ou um grupo amina. A numeração de ambos os compostos está apresentada na **Figura 115**.

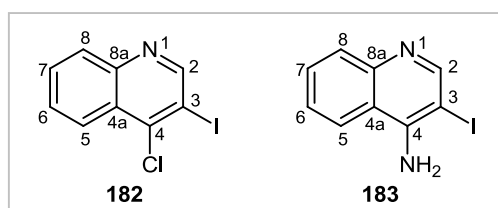


Figura 115. Estruturas e sistema de numeração da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) e da 4-amino-3-iodoquinolina (**183**).

O sistema de numeração das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas **184a-c** e da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**) está apresentado na **Figura 116**.

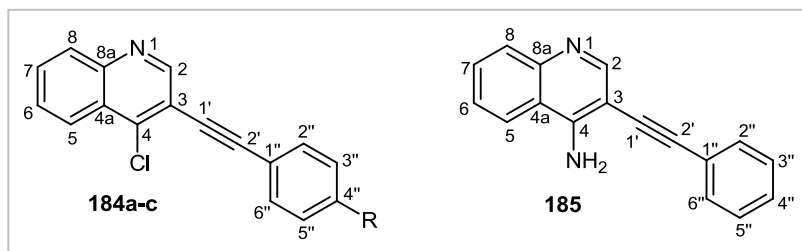


Figura 116. Estruturas e sistema de numeração das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas **184a-c** e da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**).

Relativamente às quinolinas **184a-c** as 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas **186a-c** e a 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**) apresentam um grupo amina substituído em C-4. O sistema de numeração é similar ao anterior, embora mais complexo devido a este substituinte (**Figura 117**).

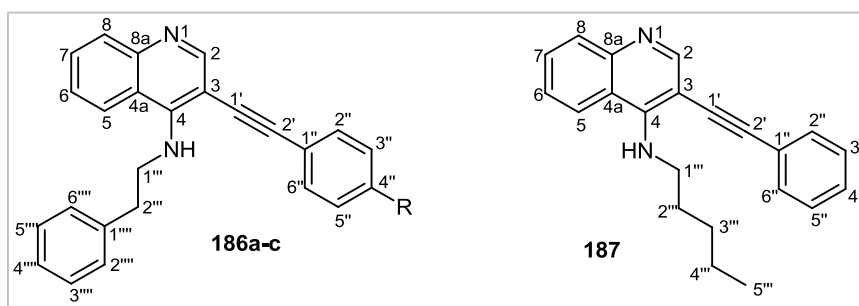


Figura 117. Estrutura e sistema de numeração das 4-[(2-ariletil)amino]-3-(feniletinil)quinolinas **186a-c** e da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**).

2.2. Pirrolo[3,2-*c*]quinolinas substituídas nas posições 1 e 2

As 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a-c**, 1-aril-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **189a,b** e a 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**190**) (**Figuras 118 e 119**) são compostos constituídos por uma unidade estrutural de quinolina (benzo[*b*]piridina) (componente parental) que se encontra fundida com um pirrol e contém, respetivamente, na posição 2 um grupo fenilo e na posição 1 um grupo etilbenzeno.

A numeração destes sistemas heterocíclicos fundidos segue as regras de orientação da molécula estabelecidas pela IUPAC [exemplo apresentado na **Figura 118 (A)**] já descritas anteriormente (**Capítulo 2, Secção 2.2.**). A numeração do sistema faz-se no sentido dos ponteiros do relógio e começando no anel mais acima do quadrante superior direito, sendo que o localizador 1 é atribuído ao átomo mais próximo da ligação de fusão do anel selecionado e os átomos de carbonos comuns a dois ou mais anéis não são incluídos na numeração normal [exemplo apresentado na **Figura 118 (B)**].³³ No nome do sistema fundido a ligação de fusão é indicada por letras e números entre parêntesis rectos [3,2-*c*] [exemplo apresentado na **Figura 118 (C)**].³⁴

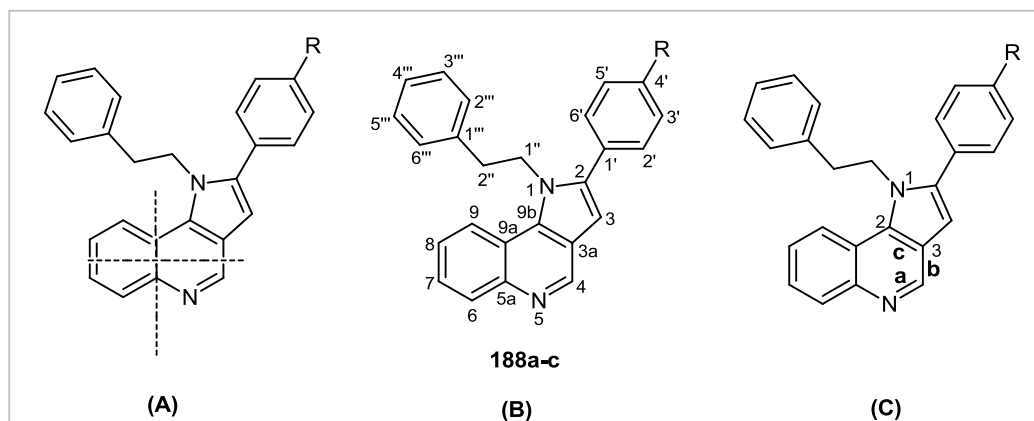


Figura 118. Representação estrutural e sistema de numeração das 2-fenil-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a-c**.

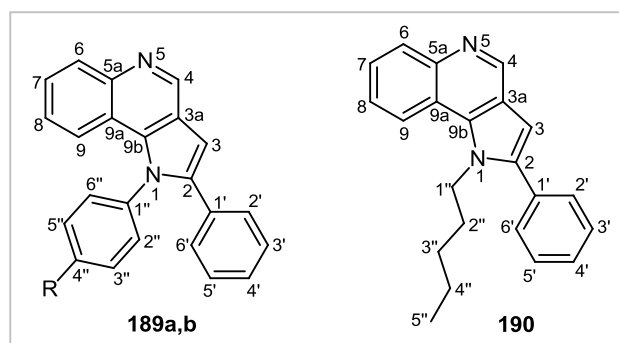


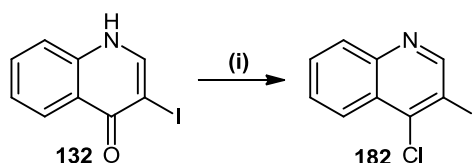
Figura 119. Representação estrutural e sistema de numeração das 1-*aril*-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **189a,b** e 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina **190**.

3. SÍNTESE DE PIRROLO[3,2-*c*]QUINOLINAS USANDO COMO SINTÃO A 4-CLORO-3-IDOQUINOLINA

Nesta parte do trabalho aborda-se a síntese de diversos heterociclos usando como sintão a 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**). Além do objetivo de estabelecer novas rotas de síntese de pirrolo[3,2-*c*]quinolinas, estuda-se a influência do carácter alifático ou aromático das aminas usadas para a síntese dos compostos alvos. Há que referir também que as 4-aminoquinolinas, que surgem como intermediários nesta síntese, merecem especial atenção da nossa parte, pois estão reportadas como possuindo diversas propriedades biológicas. Ainda nesta linha de síntese foi prioridade minimizar o uso de catalisadores, conduzindo a uma diminuição do custo da reação, melhorando assim a relação eficiência/custo.

3.1. Síntese da 4-cloro-3-iodoquinolina

A 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) foi preparada a partir da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**), a qual foi descrita no capítulo anterior (**Capítulo 2 – Secção 3.1.1.**), usando um excesso de cloreto de fosforilo (POCl₃) em *N,N*-dimetilformamida (DMF) seca (**Esquema 72**). A 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) foi obtida em bons rendimentos (67%).

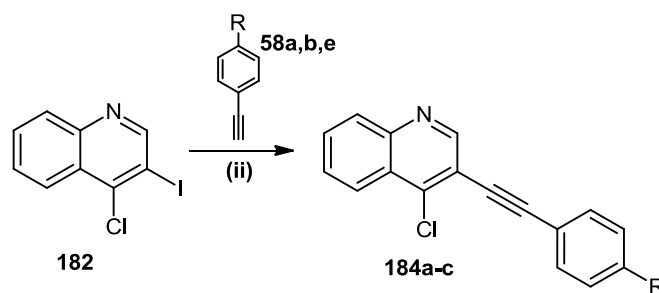


Condições e reagentes: i: POCl₃, DMF seca, 80°C, 1,5 h.

Esquema 72. Síntese da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) a partir da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**).

3.2. Síntese de 2-*aril*-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas

A síntese das 2-*aril*-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a-c** pressupõe a síntese das 3-(*aril*etil)-4-cloroquinolinas **184a-c** as quais foram sintetizadas a partir da reação de Sonogashira da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) com arilacetilenos (**58a,b,e**) (**Esquema 73**). Os derivados comerciais de arilacetilenos foram selecionados mediante substituição na posição *para* do anel, optando-se por utilizar o fenilacetileno (**58a**), o 4-etinilanisole (**58b**) (que possui um grupo dador na posição *para* do anel benzénico) e o 1-etinil-4-nitrobenzeno (**58e**) (que possui um grupo sacador na posição *para* do anel benzénico). O objetivo da substituição centra-se em estudar qual o efeito destes substituintes nas reações seguintes.



184a) R=H; **184b)** R=OCH₃; **184c)** R=NO₂
58a) R=H; **58b)** R=OCH₃; **58e)** R=NO₂

Reagentes e condições: ii: Pd(PPh₃)₄, CuI, CH₃CN:Et₃N (2:1), temp. amb., 4-20 h.

Esquema 73. Síntese das 3-(*aril*etil)-4-cloroquinolinas **184a-c** através da reação de Sonogashira da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) com arilacetilenos **58a,b,e**.

A reatividade da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) em reações de Sonogashira com vários arilacetilenos **58a,b,e** foi estudada no capítulo anterior (**Capítulo 2, Secção 3.2.**), pelo que as condições aplicadas para a reação da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) com os arilacetilenos (**58a,b,e**) não foram extensivamente estudadas, exatamente devido ao *know-how* adquirido anteriormente. Esta reação permite a formação de uma nova ligação carbono-carbono na posição 3, em que o carbono *sp*² da posição 3 (C-3) passa a estar ligado a um carbono *sp*.

As 3-(*aril*etil)-4-cloroquinolinas **184a-c** foram obtidas a partir do tratamento da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) com 5 mol% de Pd(PPh₃)₄, 4 mol% de iodeto de cobre como co-catalisador, 2 equiv. de alcino **58a,b,e** numa mistura 2:1 de acetonitrilo:triethylamina à

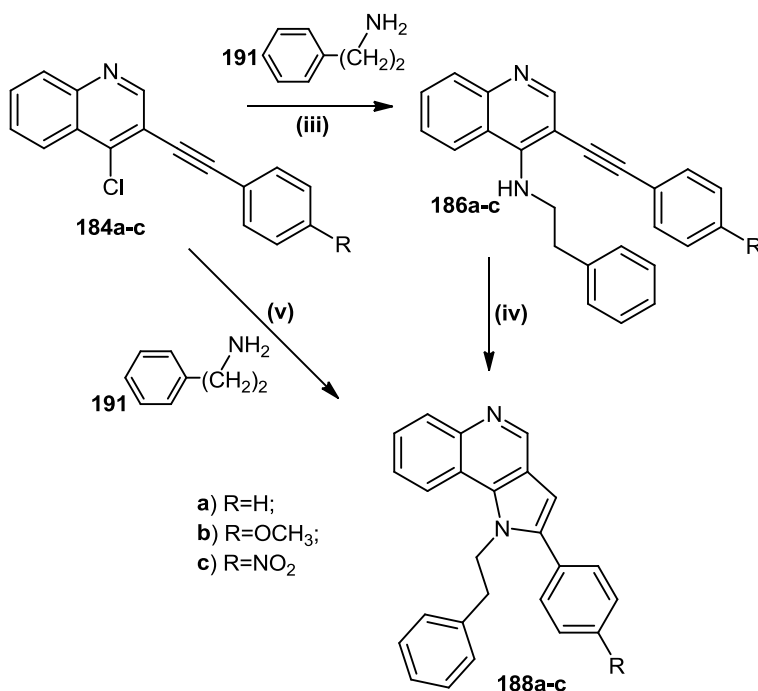
temperatura ambiente (**Esquema 73**). O tempo de reação dependeu de cada derivado de alcino, 4 h para o composto **184a** e 20 h para os derivados **184b** e **184c**. As 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas **184a-c** foram obtidas em bons rendimentos (**184a**: 85%; **184b**: 75%; **184c**: 57%), tendo-se recuperado 10% de reagente de partida **182** para o caso do derivado **b** e 18% para o derivado **c**.

Uma vez sintetizadas as 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas (**184a-c**) efetuou-se uma reação de substituição nucleofílica na posição 4 de forma a introduzir a amina substituída nessa posição, permitindo assim a síntese das 4-aminoquinolinas **186a-c**. Começou-se por estudar a reatividade das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas **184a-c** com uma amina de elevado ponto de ebulição (p.e. 196°C), a feniletilamina (PEA) (**191**), em reações de substituição nucleofílica na posição 4. Assim, fez-se reagir a 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) com 10 equiv. de PEA (**191**) (a amina é usada como solvente) a 130-140°C durante 1 h. Nestas condições a 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolina (**186a**) foi obtida em rendimento moderado (51%) e observaram-se alguns produtos de degradação no meio reacional. Para contornar este problema, decidiu-se efetuar a reação a uma temperatura de 50-60°C aumentando o tempo de reação para 24 h e nestas condições o composto **186a** foi obtido em melhor rendimento (67%). As condições otimizadas foram aplicadas aos restantes derivados, obtendo-se as restantes 3-ariletinil-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas **186b** e **186c** em bons rendimentos (**186b**: 65%; **186c**: 60%) (**Esquema 74**).

A síntese das pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a,b** a partir da ciclização intramolecular das 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas **186a,b** foi efetuada tratando estes compostos com 5% mol de iodeto de cobre em tolueno seco a refluxo, durante 20 h e 24 h, para os derivados **a** e **b** respetivamente. As pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a,b** foram obtidas em bons rendimentos, 85% e 60%, respetivamente (**Esquema 74**). Quando se tentou obter a pirroloquinolina **188c** nestas condições, a mistura reacional ao fim de 36 h apresentava ainda bastante reagente de partida (recuperando-se 39%), tendo-se obtido o composto desejado (**188c**) com um rendimento muito baixo (18%). Modificou-se a estratégia de síntese e optou-se por alterar o tipo de solvente de tolueno para 1,2,4-triclorobenzeno para permitir um aumento a temperatura de aquecimento. Assim, a 4-aminoquinolina **186c** foi tratada com 5% mol de iodeto de cobre em 1,2,4-triclorobenzeno seco, a 160°C durante 6 h, obtendo-se o composto desejado **188c** num rendimento de 40%.

Afim de eliminar um passo na síntese das pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a-c**, tentaram obter-se estes compostos diretamente a partir das 3-(ariletinil)-4-cloro-

quinolinas **184a-c** (**Esquema 74**). Assim, tratou-se a 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina **184a** com 10% mol de iodeto de cobre, 3 equiv. de *tert*-butóxido de potássio e 1,2 equiv. de amina **191** em tolueno a refluxo durante 24 h. Nestas condições obteve-se o produto desejado **188a** em rendimento muito baixo (7%).



Reagentes e condições: **iii:** 50-60°C, 24h; **iv:** 5% mol CuI, tolueno seco, refluxo, 20-24 h para os derivados **188a,b**, 5% mol de CuI, TCB seco, 160°C, 6 h para o derivado **188c**; **v:** 10% de CuI, 130-140°C, 6,5 h para os derivados **188a,b**; 10% CuI, TCB seco, 160°C, 16 h para o derivado **188c**.

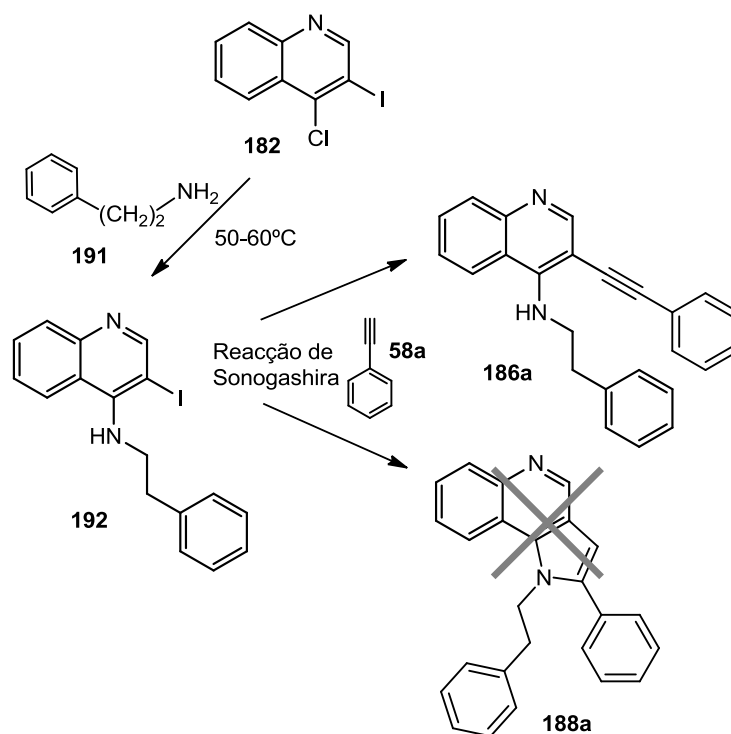
Esquema 74. Síntese de 2-aryl-1-(2-feniletil)-1H-pirrolo[3,2-c]quinolinas **188a-c**.

Decidiu-se alterar as condições de reação tratando o composto **184a** apenas com 10% mol de CuI e amina **191** a 70°C durante 30 h e nestas condições apenas se observou a reação de substituição originando a 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolina **186a**, não ocorrendo a ciclização intramolecular. Quando a reação foi efetuada a 130-140°C durante 6,5 h foi possível isolar o composto pretendido **188a**, também em rendimento baixo (35%). Ainda se efetuou a reação em DMF seca diminuindo a quantidade de amina para 3 equiv. e a temperatura para 100°C, no entanto, os resultados não foram melhorados.

Estas condições foram aplicadas aos restantes derivados para a síntese das pirroloquinolinas **188b,c**, mas apenas o composto **188b** foi obtido (40%), tendo sido

necessário encontrar um outro método alternativo para obter o composto **188c**. Este foi obtido num rendimento de 32% usando condições semelhantes às utilizadas para obter este composto a partir da 4-aminoquinolina **186c**, ou seja, a 4-cloro-3-[4-(nitrofenil)etiril]quinolina **184c** foi tratada com 10% mol de iodeto de cobre em 1,2,4-triclorobenzeno seco a 160°C durante 16 h (**Esquema 74**).

Numa outra tentativa de eliminar um passo nesta rota de síntese, a 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) foi tratada com a amina **191** a 50-60°C, obtendo-se a 4-(2-feniletil)amino-3-iodoquinolina (**192**), que se fez reagir numa reação de Sonogashira com o fenilacetileno (**58a**) (usando as condições supracitadas, exceto a quantidade de CuI que foi de 10 mol%) (**Esquema 75**).

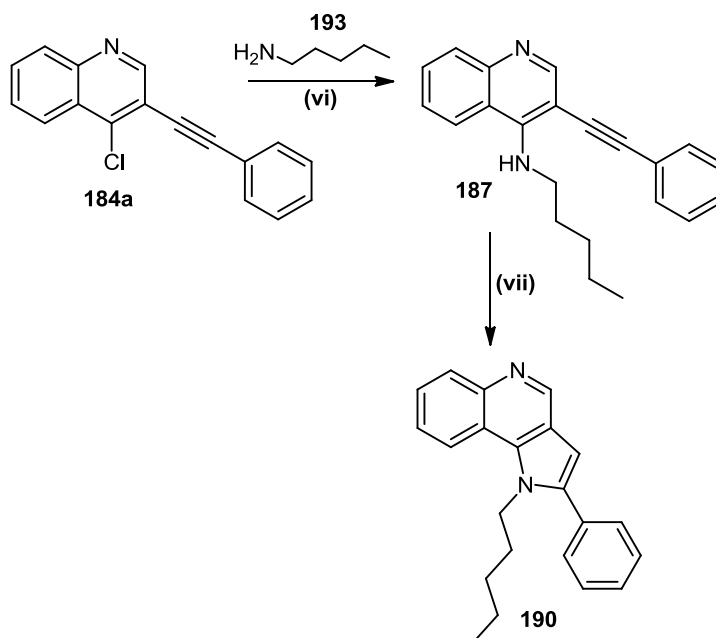


Esquema 75. Tentativa de síntese da pirroloquinolina **188a** através da 4-(2-feniletil)amino-3-iodoquinolina (**192**).

Esta experiência tinha por objetivo que além da reação de Sonogashira, ocorresse também a ciclização intramolecular promovida pelo cobre. No entanto, após 24 h de reação tal não aconteceu, obtendo-se apenas o composto **186a**. Ainda se aumentou a temperatura da reação para 80°C, mas os resultados não foram diferentes dos anteriores, com a exceção de um aumento de degradação no meio reacional.

3.3. Síntese da 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina

Após o estudo da síntese das 2-*aril*-1-(2-feniletíl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a-c**, estudou-se a reatividade da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina **184a** com uma amina alifática de menor ponto de ebulição (104°C), a pent-1-amina (**193**), e consequentemente sintetizou-se a 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**190**). Assim, a 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) foi tratada com um excesso de pent-1-amina (**192**) a 50-60°C durante 21 h, obtendo-se a 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**) em bom rendimento (62%) (**Esquema 76**). Seguidamente, efetuou-se a ciclização intramolecular da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**) com 10% mol de CuI, em tolueno seco a 110-120°C durante 75 min. e obteve-se a 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**190**) em bom rendimento (70%).



Reagentes e condições: **vi**: 50-60°C, 21 h; **vii**: CuI, tolueno seco, 110-120°C, 75 min..

Esquema 76. Síntese da 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**190**).

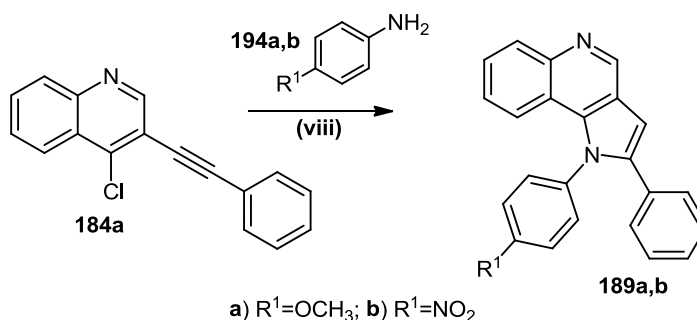
Afim de efetuar num só passo as reações de substituição e de ciclização intramolecular, a 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) foi tratada com um excesso de amina **193** e 10% mol de CuI a 70°C durante 32 h, no entanto apenas ocorreu a reação de substituição na posição 4 da quinolina. Assim, elevou-se a temperatura para 110°C-120°C, não sendo viável aumentar a temperatura para 130-140°C devido ao ponto de

ebulição da pent-1-amina (**193**), mas esta alteração não levou a melhores resultados, obtendo-se apenas a 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**).

3.4. Síntese de 1-*aril*-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas

Uma vez estudada a reatividade das 4-cloro-3-(feniletinil)quinolinas **184a-c** com aminas alifáticas (**191** e **193**), que originaram as pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a-c** e **190**, decidiu-se complementar este trabalho com o estudo da reatividade da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina **184a** com aminas aromáticas, tais como a *p*-anisidina (**194a**) e a *p*-nitroanilina (**194b**).

O tratamento da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) com 3 equiv. de *p*-anisidina (**194a**) em *N,N*-dimetilformamida seca, a 130-140°C durante 2 h, deu origem ao composto pretendido, a 2-fenil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina **189a** em rendimento moderado (40%) (**Esquema 77**). Verificou-se que, ao contrário das situações anteriores, neste caso a ciclização intramolecular ocorre facilmente *in situ* após a reação de substituição na posição 4 da quinolina **184a**. Na tentativa de melhorar o rendimento obtido, e tendo em conta que o ponto de fusão da *p*-anisidina (**194a**) é de 57,2°C, decidiu-se efetuar a reação em condições semelhantes suprimindo a DMF e usando maior quantidade de amina **194a**, mas sem sucesso, observando-se apenas uma grande quantidade de produtos de degradação no meio reacional.



Reagentes e condições: viii: DMF seca, 130-140°C, 2 h para o derivado **a** e 21 h para o derivado **b**.

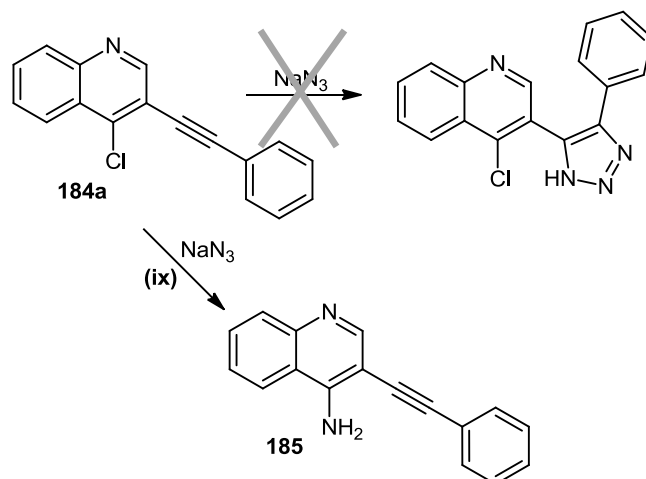
Esquema 77. Síntese de 1-*aril*-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **189a,b**.

A 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189b**) foi obtida através da reação da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) com *p*-nitroanilina (**194b**) em DMF seca, a

130-140°C durante 21 h, num rendimento de 32% (**Esquema 77**). O seu baixo rendimento e o longo tempo de reação mostram que a *p*-nitroanilina (**194b**), devido ao carácter sacador do substituinte NO₂, é menos reativa do que a *p*-anisidina (**194a**).

3.5. Síntese da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina e da 4-amino-3-iodoquinolina

O estudo da reatividade da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) com a azida de sódio tinha como objetivo a síntese da 4-cloro-3-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)quinolina através de uma adição 1,3-dipolar entre a azida e o alcino interno do composto **184a**.³⁵ Assim, fez-se reagir a 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) com 5 equiv. de NaN₃ em *N,N*-dimetilformamida seca, a 120°C durante 1 h.

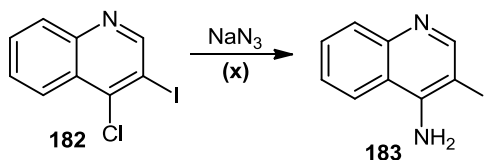


Reagentes e condições: ix: DMF seca, 120°C, 1 h.

Esquema 78. Síntese da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**).

No entanto, nestas condições, apenas foi isolada a 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**) num rendimento de 60% (**Esquema 78**). Ainda na expectativa que pudesse ocorrer a adição 1,3-dipolar, aumentou-se o tempo de reação para 6 h e adicionaram-se mais 5 equiv. de azida de sódio, no entanto, apenas se obteve a 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**) em menores rendimentos (35%).

De forma a testar novas derivatizações na 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**), fez-se reagir este composto com 5 equiv. de azida de sódio em DMF seca, a 120°C durante 22 h, verificando-se que, tal como na situação anterior, ocorreu a substituição na posição 4 seguida de redução, obtendo-se a 4-amino-3-iodoquinolina (**183**) em bom rendimento



Esquema 79. Síntese da 4-amino-3-iodoquinolina **183**.

Apesar dos resultados não serem exatamente os esperados, os novos derivados, a 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**) e a 4-amino-3-iodoquinolina (**183**), têm potencial para serem usados como intermediários na síntese de outros compostos heterocíclicos.

4. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

4.1. Caracterização da 4-cloro-3-iodoquinolina e da 4-amino-3-iodoquinolina

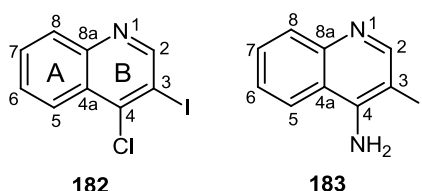


Figura 120. Estrutura e numeração da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) e da 4-amino-3-iodoquinolina (**183**).

A principal característica do espectro de RMN de ^1H da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) (**Figura 121**) é a presença de um sinal a elevados valores de frequência, δ 9,16 ppm, na forma de singuleto, correspondente à ressonância do próton H-2. Neste espectro surgem também, a elevados valores de frequência, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-5 (δ 8,27 ppm) e H-8 (δ 8,10 ppm) em forma de duplo duplete e duplete, respectivamente, e a menores valores de frequência os prótons H-6 (δ 7,63 ppm) e H-7 (δ 7,79 ppm) em forma de duplos dupletos de dupletos. Os prótons H-5 e H-8 surgem mais desprotegidos pelo efeito de repulsão estérica da nuvem eletrônica do átomo de cloro e pelo efeito do par de elétrons não compartilhados do átomo de nitrogênio, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) (**Figura 122**) o sinal mais característico aparece a menores valores de frequência, δ 95,0 ppm, e corresponde à ressonância do carbono C-3. Este carbono surge mais protegido devido ao efeito do “átomo pesado” provocado pelo iodo, ou seja, a introdução de um átomo pesado provoca um aumento da proteção diamagnética devido ao elevado número de elétrons que são introduzidos.³⁷ Os restantes átomos de carbono estão distribuídos pela zona aromática do espectro (δ 124,9-156,5 ppm), destacando-se os sinais correspondentes aos carbonos C-4 (δ 146,0 ppm), C-8a (δ 147,6 ppm) e C-2 (δ 156,5 ppm) que surgem mais desprotegidos por estarem ligados a átomos eletronegativos.

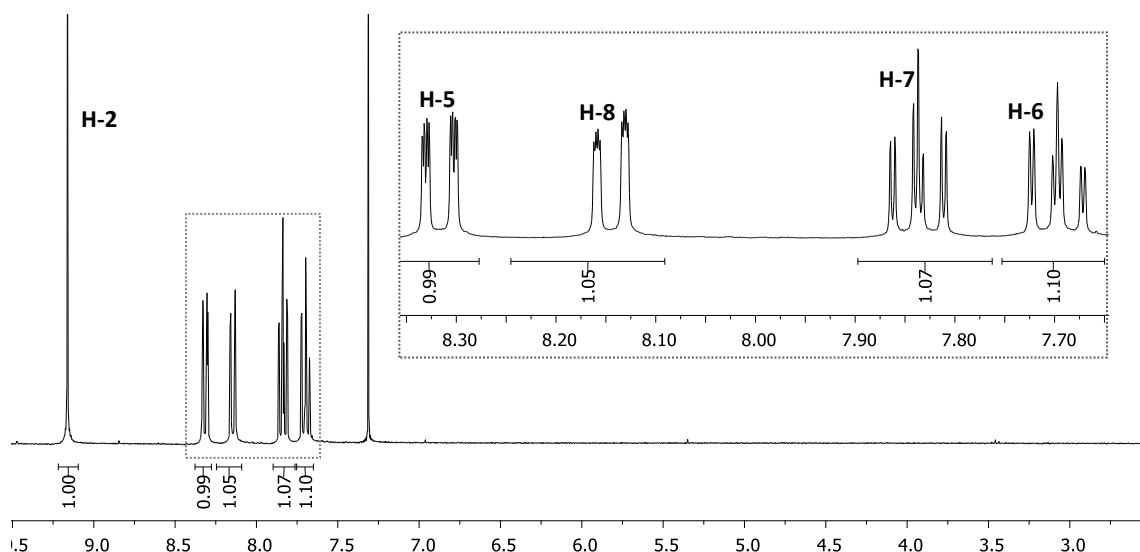


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**).

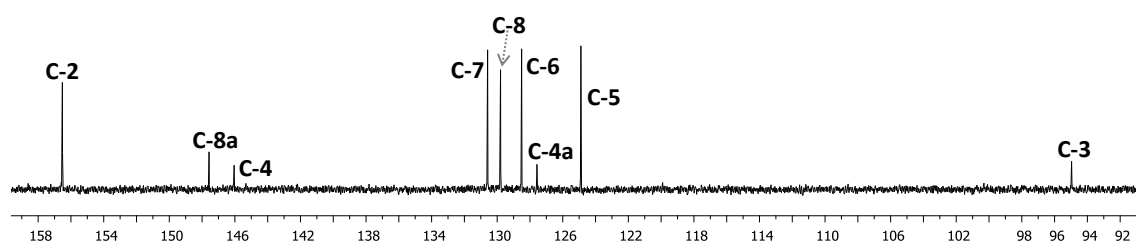


Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da 4-amino-3-iodoquinolina (**183**) são bastante similares aos espectros da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**). No espectro de RMN de ^1H da 4-amino-3-iodoquinolina (**183**) destaca-se apenas a presença de um singuleto largo a δ 6,42 ppm referente à ressonância dos prótons do grupo NH_2 (**Figura 123**). No espectro de RMN de ^{13}C destacam-se os carbonos C-3 e C-4a que surgem a δ 74,1 ppm e δ 118,8 ppm, respectivamente e que comparativamente com a 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) apresentam-se mais protegidos ($\Delta\delta$ -20,6 ppm para o carbono C-3 e $\Delta\delta$ -8,8 ppm para o carbono C-4a), devido ao efeito mesomérico protetor do par de elétrons não compartilhados do grupo amina ligado na posição 4 (**Figura 124**).

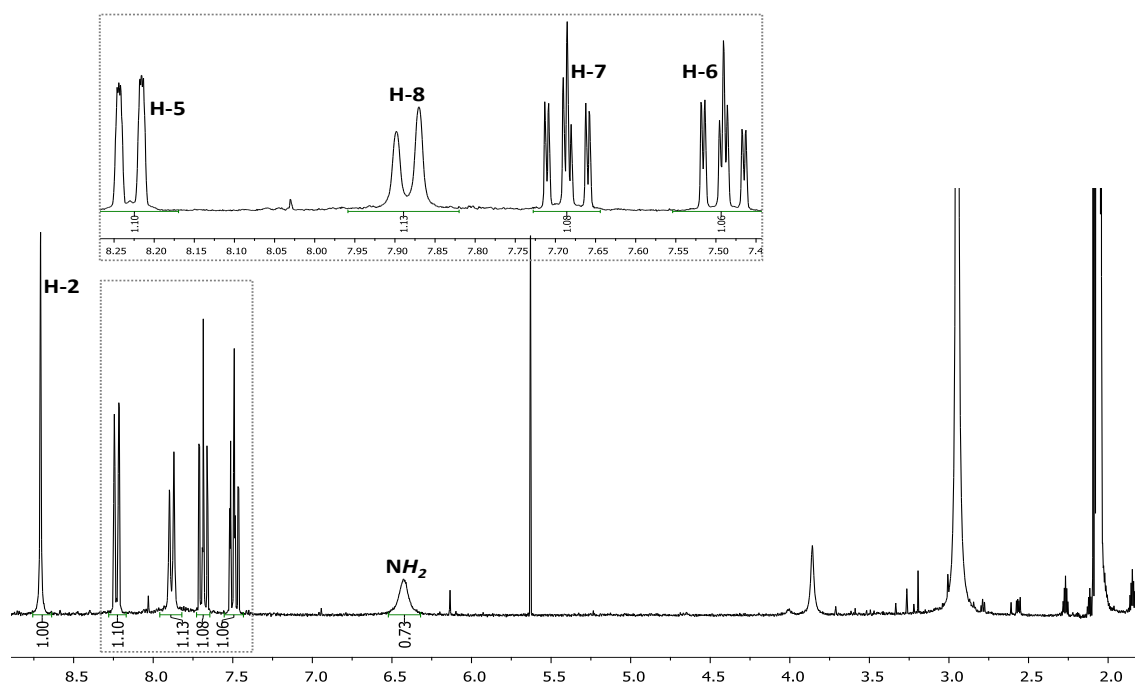


Figura 123. Espectro de RMN de ^1H da 4-amino-3-iodoquinolina (183).

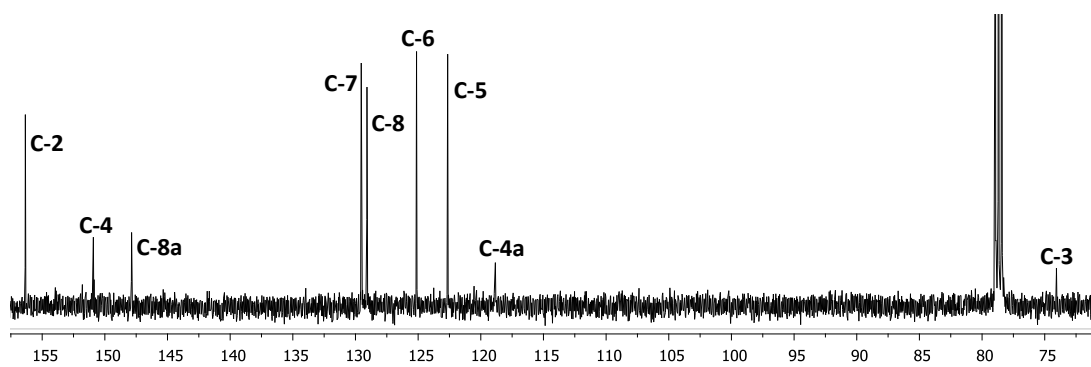
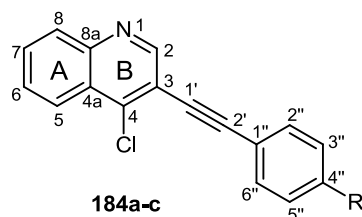


Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C da 4-amino-3-iodoquinolina (183).

4.2. Caracterização estrutural das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas



a) R = H; b) R = OCH₃; c) R = NO₂

Figura 125. Estrutura e numeração das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas **184a-c**.

O aspeto mais relevante no espectro de RMN de ¹H das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas **184a-c** (**Figura 125**) [como exemplo apresenta-se o da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 126**)] é a presença a elevados valores de frequência, δ 8,95-9,02 ppm, do sinal correspondente à ressonância do protão H-2. Para o caso da 4-cloro-3-[(4-metoxifenil)etinil]quinolina (**184b**) está presente a baixos valores de frequência, δ 3,86 ppm, um singuleto correspondente à ressonância dos protões do grupo metoxilo 4''-OCH₃. Os restantes sinais estão distribuídos na gama de frequências típica dos compostos aromáticos (δ 6,93-8,34 ppm). Destacam-se os sinais relativos aos protões H-2'',6'' e H-3'',5'' a δ 7,59-7,87 e 6,93-8,34 ppm e H-4'' a δ 7,38-7,42 ppm. Os sinais referentes aos protões H-5, H-6, H-7 e H-8 são bastante similares aos apresentados no espectro de RMN de ¹H do composto **182**.

A introdução de substituintes no anel fenilo da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**), altera os desvios químicos dos protões desse anel comparativamente com a 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) (**Tabela 32**). Assim:

♦ o grupo 4''-metoxilo tem um efeito mesomérico protetor nos protões *orto* H-3'',5'' ($\Delta\delta$ -0,45 a -0,49 ppm).

♦ o grupo 4''-nitro tem um efeito mesomérico desprotetor nos protões *orto* H-3'',5'' ($\Delta\delta$ +0,90 a +0,92 ppm).

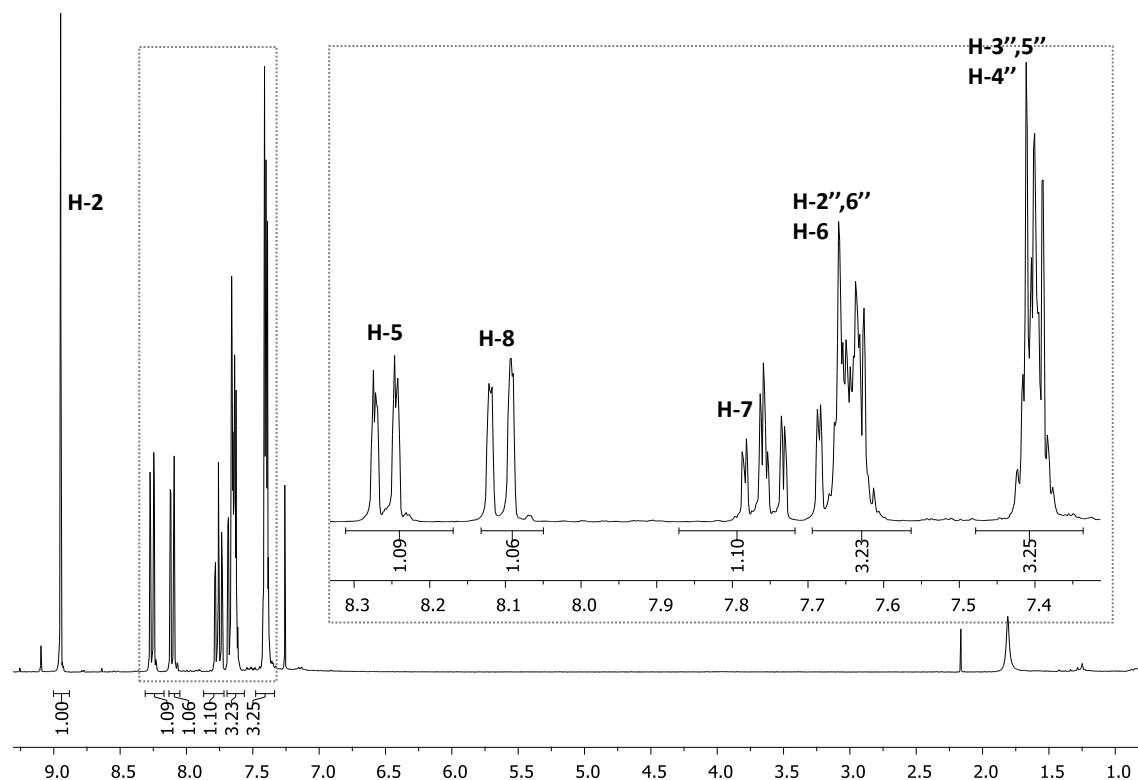


Figura 126. Espectro de RMN de ^1H da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**).

Nos espectros de RMN de ^{13}C das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas **184a-c** [como exemplo apresenta-se o da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 127**)] destacam-se os sinais correspondentes aos carbonos C-1' e C-2' que surgem a menores valores de frequência do que os restantes sinais, a δ 83,2-89,0 ppm e δ 95,4-98,1 ppm, respetivamente. Para o caso do composto **184b**, está também presente a baixos valores de frequência, δ 55,4 ppm, o sinal correspondente à ressonância dos prótons do grupo 4''-OCH₃.

Os restantes sinais foram atribuídos recorrendo aos espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) (**Figuras 129 e 130**) e HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) (**Figuras 131 e 132**). Assim, através dos espectros de HSQC foi possível assinalar os sinais correspondentes aos carbonos ligados a prótons e os espectros bidimensionais HMBC permitiram confirmar as atribuições dos espectros de HSQC e possibilitaram a atribuição dos restantes carbonos através das conectividades encontradas. Na **Figura 128** são apresentadas as principais conectividades de HMBC que permitiram atribuir estes carbonos.

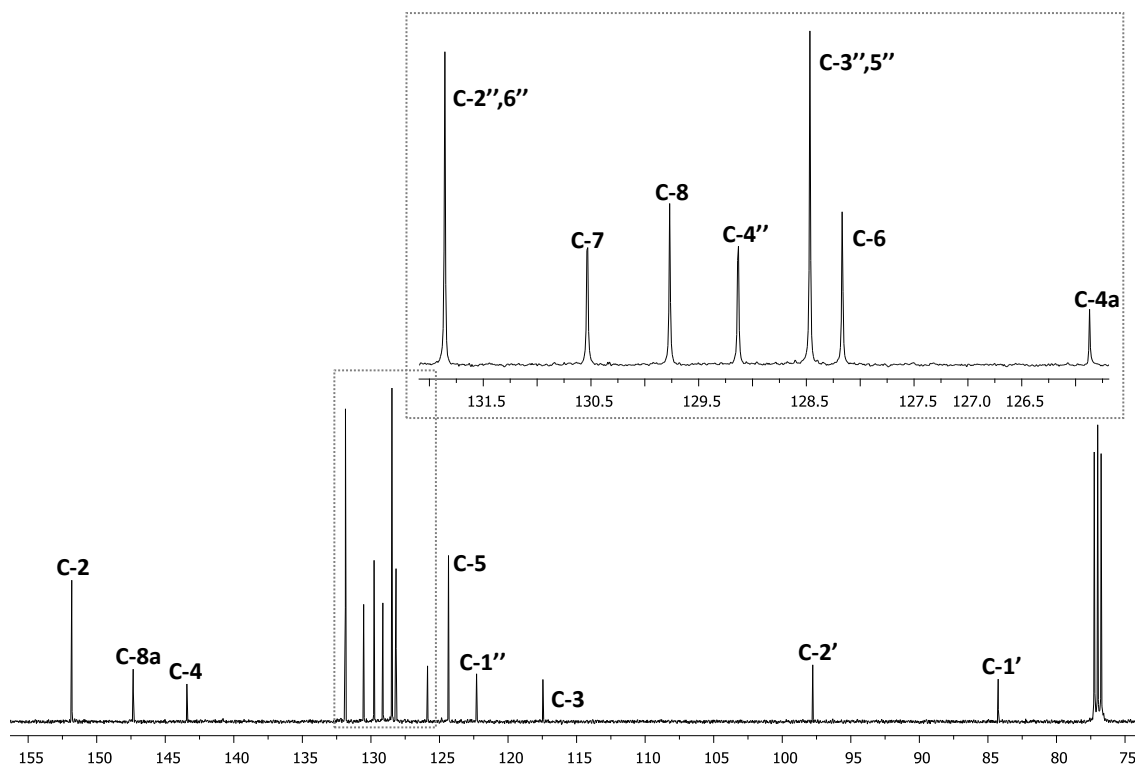


Figura 127. Espectro de RMN de ^{13}C da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**).

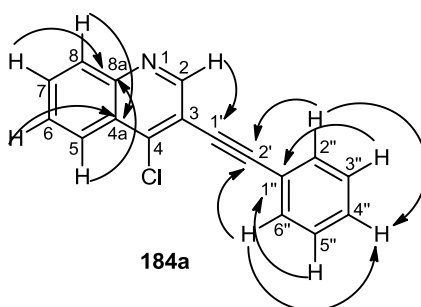


Figura 128. Representação das principais conectividades observadas no espectro de HMBC da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**).

A introdução de um substituinte no anel fenilo exerce efeito nos desvios químicos dos carbonos do anel e, em menor intensidade, no carbono C-1' (**Tabela 33**) comparativamente com a 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**). Assim:

- ♦ o grupo 4''-metoxilo tem um efeito mesomérico protetor nos carbonos *orto* C-3'',5'' ($\Delta\delta$ -14,1 ppm), no carbono *para* C-1'' ($\Delta\delta$ -13,8 ppm) e no carbono C-1' ($\Delta\delta$ -2,1 ppm) e tem um efeito desprotetor de $\Delta\delta$ +31,2 ppm no carbono *ipso* C-4''.

- ♦ o grupo 4''-nitro tem um efeito mesomérico desprotetor no carbono C-1'' ($\Delta\delta$ +10,4 ppm) e, em menor intensidade, no carbono C-1' ($\Delta\delta$ +3,7 ppm). Verifica-se que

este grupo tem um efeito protetor nos carbonos *orto*, C-3'',5'' de $\Delta\delta$ -4,7 ppm, contrariando a sua forte capacidade sacadora. O carbono C-4'' sofre desproteção ($\Delta\delta$ +18,5 ppm) pois passa a estar ligado a um átomo de nitrogénio.

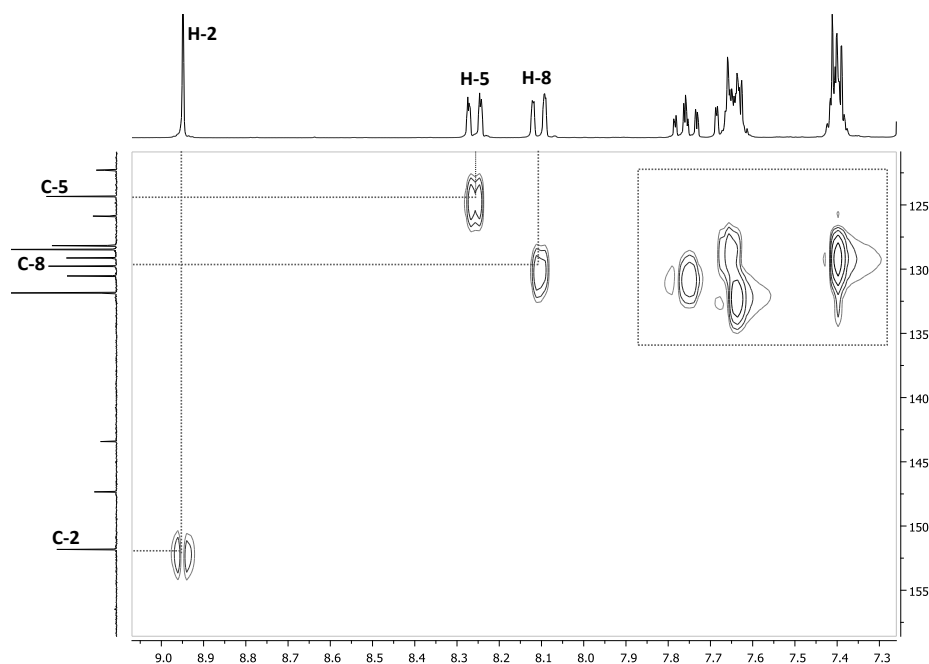


Figura 129. Espectro de HSQC da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**).

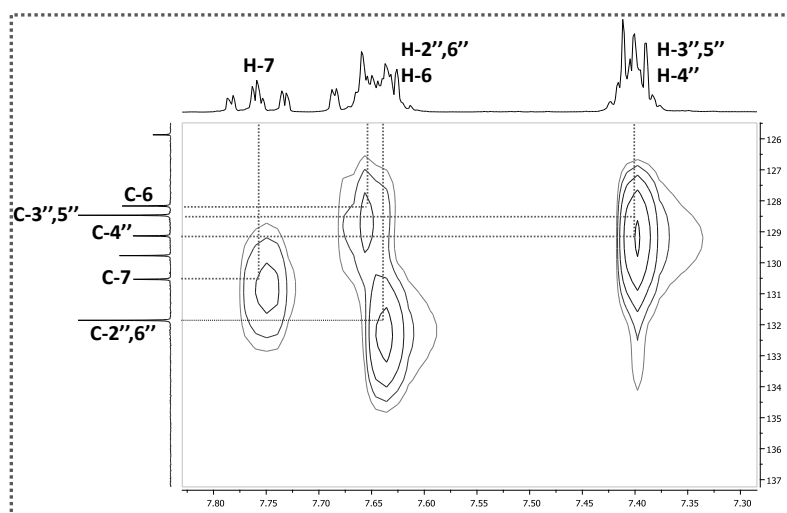


Figura 130. Ampliação do espectro de HSQC da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**).

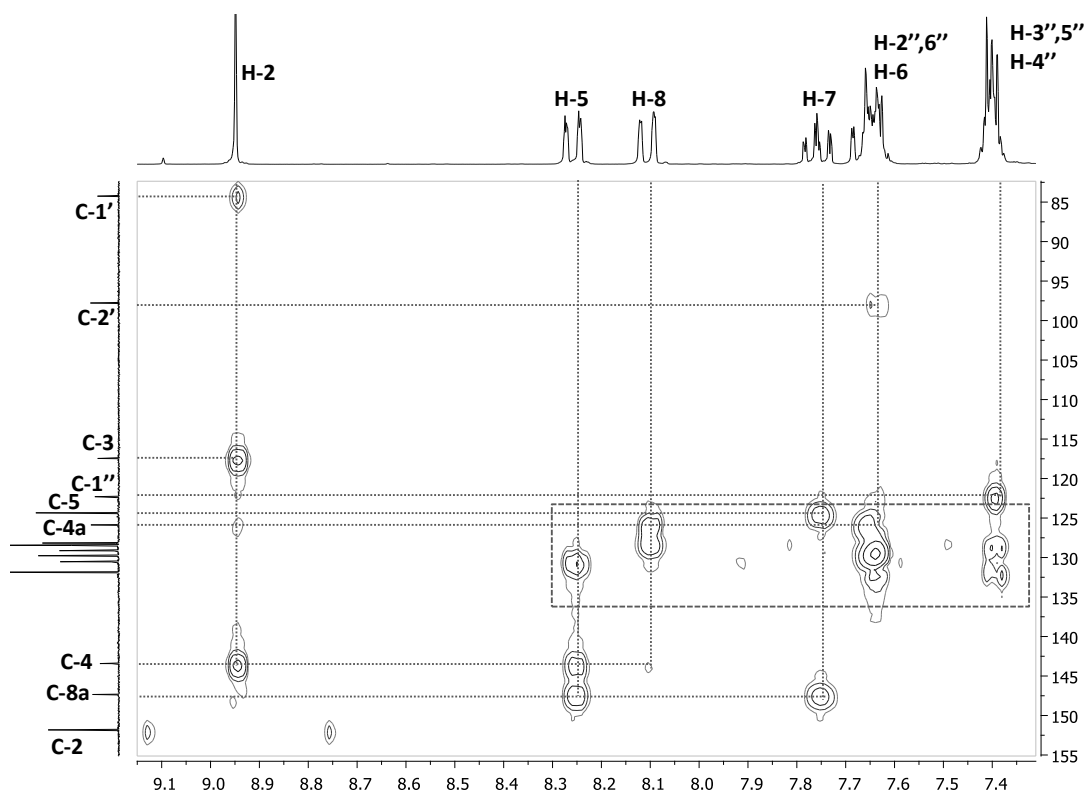


Figura 131. Espectro de HMBC da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**).

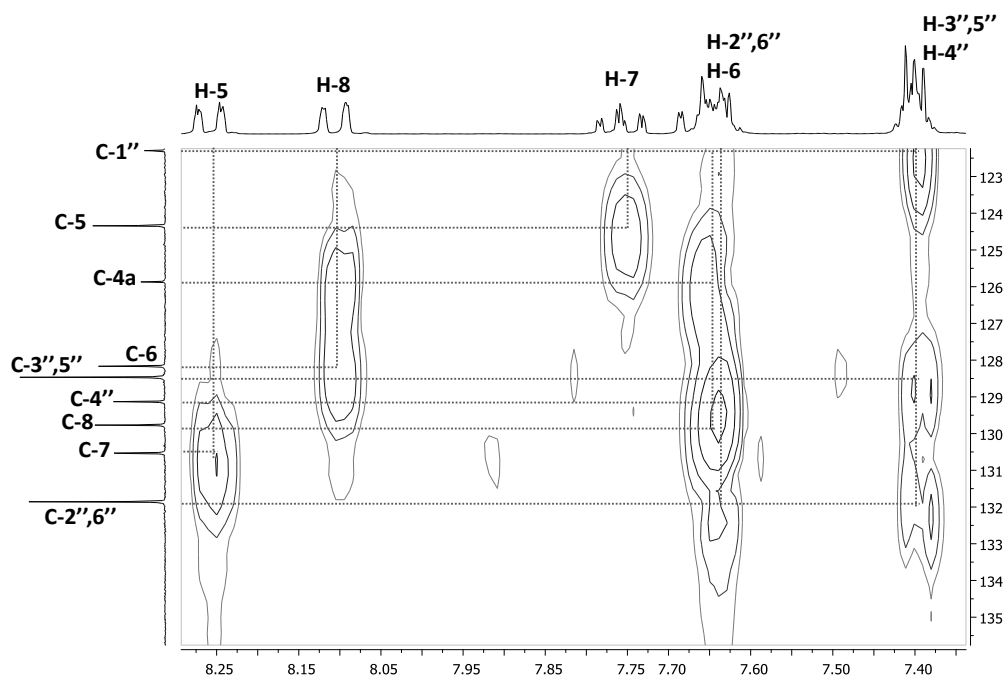


Figura 132. Ampliação do espectro de HMBC da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**).

Tabela 32. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas (**184a-c**).

Composto Sinal	184a	184b	184c
H-2	9,02; s	8,95; s	9,00; s
H-5	8,34; dd J 8,5; 1,3	8,27; d J 7,9	8,28-8,34; m
H-6	7,63-7,69; m	7,68; ddd J 7,9; 7,1; 0,5	7,74; ddd J 7,7; 7,4; 1,3
H-7	7,76; ddd J 8,1; 6,9; 1,3	7,76; ddd J 8,0; 7,1; 1,1	7,81-7,87; m
H-8	8,11; dd J 8,1; 1,0	8,11; d J 8,0	8,17; d J 7,9
H-2'',6''	7,63-7,69; m	7,59; d J 8,9	7,81-7,87; m
H-3'',5''	7,38-7,42; m	6,93; d J 8,9	8,28-8,34; m
H-4''	7,38-7,42; m	---	---
4''-OCH ₃	---	3,86; s	---

Tabela 33. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas (**184a-c**).

Composto Sinal	184a	184b	184c
C-2	151,8	151,9	151,5
C-3	117,5	117,9	116,4
C-4	143,2	142,7	144,4
C-5	124,3	124,3	124,5
C-6	128,2	128,2	128,5
C-7	130,5	130,4	131,2
C-8	129,8	129,8	129,9
C-8a	147,3	147,2	147,6
C-4a	125,9	126,0	125,8
C-1'	85,3	83,2	89,0
C-2'	97,8	98,1	95,4
C-1''	122,3	114,7	132,7
C-2'',6''	131,9	133,8	132,6
C-3'',5''	128,5	114,4	123,8
C-4''	129,1	160,3	147,6
4''-OCH ₃	---	55,4	---

4.3. Caracterização estrutural da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina

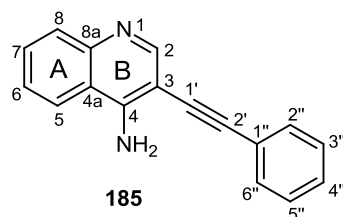


Figura 133. Estrutura e numeração da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**).

O espectro de RMN de ^1H da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**) é bastante semelhante ao espectro de RMN de ^1H da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**), destacando-se apenas a presença a δ 6,74 ppm de um singuleto largo correspondente à ressonância dos prótons NH_2 (**Figura 134**).

O espectro de RMN de ^{13}C da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**) é similar ao da 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**). No espectro da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**) (**Figura 135**) destaca-se o carbono C-3 (δ 98,1 ppm), que se encontra mais protegido do que os restantes carbonos da zona aromática devido ao efeito mesomérico protetor do grupo 4-amina. Aliás se se comparar o desvio químico do carbono C-3 relativamente ao composto 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**), este sofre uma proteção de $\Delta\delta$ -9,4 ppm. Outros carbonos a referir são o C-4 e o C-4a a δ 152,7 e 118,2 ppm, respetivamente. Pode-se verificar que comparativamente com a 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**), o carbono C-4 surge ainda mais desprotegido ($\Delta\delta$ +9,5 ppm), pelo facto de passar a estar ligado a um átomo de nitrogénio em vez de um átomo de cloro. Também comparativamente com a 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**), o carbono C-4a surge mais protegido ($\Delta\delta$ -7,7 ppm) devido ao efeito mesomérico protetor do par de eletrões não compartilhados do grupo 4-amina.

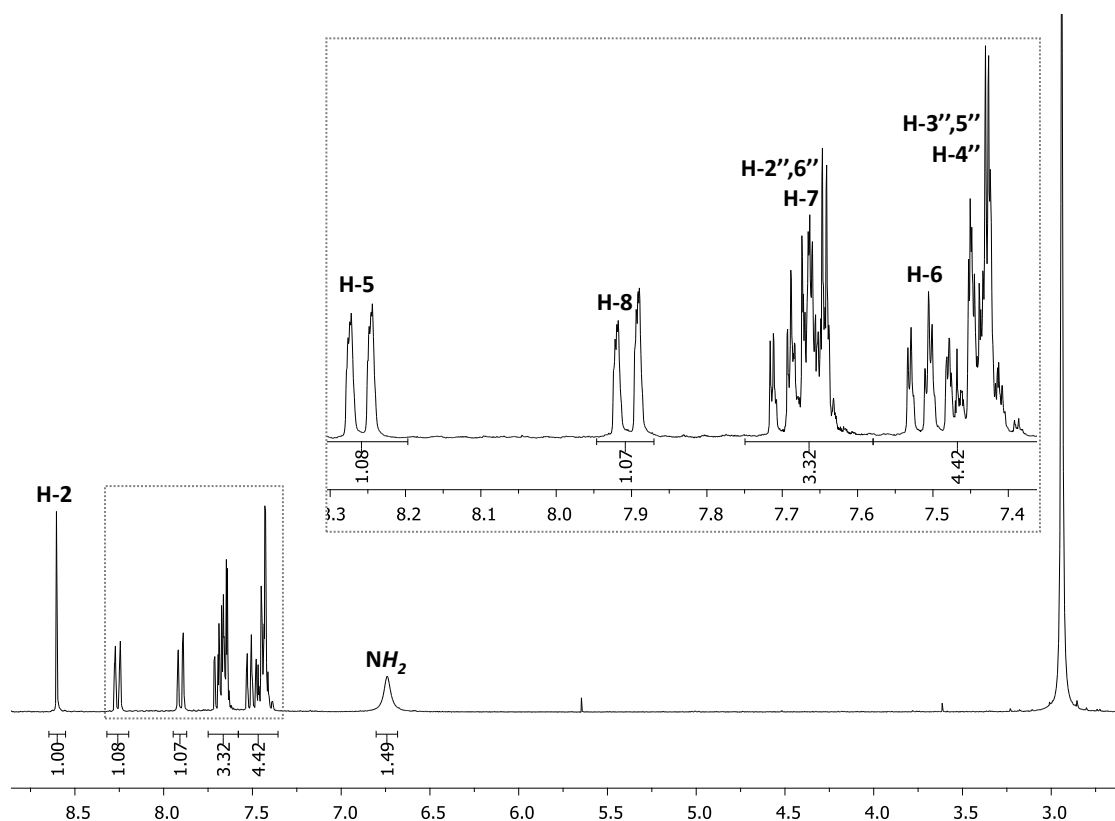


Figura 134. Espectro de RMN de ^1H da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (185).

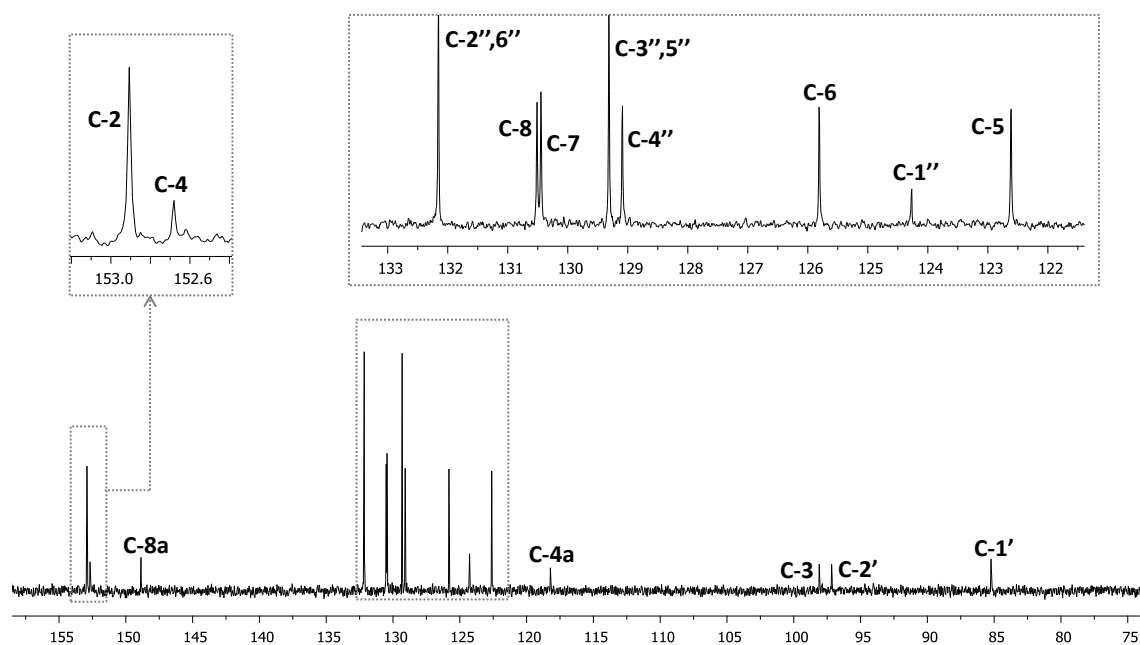
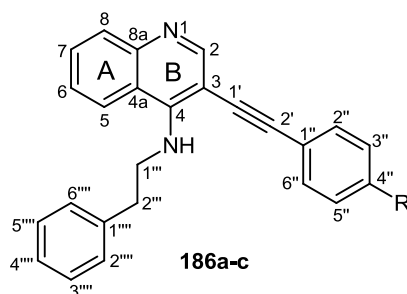


Figura 135. Espectro de RMN de ^{13}C da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (185).

4.4. Caracterização estrutural das 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas



a) R = H; b) R = OCH₃; c) R = NO₂

Figura 136. Estrutura e numeração das 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas (**186a-c**).

As principais características dos espectros de RMN de ¹H das 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas (**186a-c**) [como exemplo apresenta-se o da 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolina (**186a**) e os respectivos assinalamentos (**Figura 137**)] são a presença: a) a baixos valores de frequência de um tripleto correspondente à ressonância dos dois prótons da posição 2''' a δ 3,05-3,10 ppm, com uma constante de acoplamento vicinal de $^3J_{H2'''H1''}$ 6,7-6,9 Hz; e b) a valores de frequência um pouco mais elevados δ 4,25-4,40 ppm, o sinal correspondente à ressonância dos prótons da posição 1''' em forma de duplo tripleto, devido ao acoplamento vicinal com os prótons da posição 2''' e com o próton do grupo NH $^3J_{H1'''NH}$ 6,0-6,5 Hz. Os prótons alifáticos da posição 1''' sofrem desproteção relativamente aos prótons da posição 2''' devido ao efeito eletronegativo do átomo de nitrogénio.

Outras características importantes do espectro de RMN de ¹H destes compostos são a presença de um sinal a δ 5,33-5,39 ppm referente à ressonância do próton NH que pode surgir na forma de tripleto (compostos **186a,b**) ou singuleto (composto **186c**) e a presença a elevados valores de frequência (δ 8,65-8,67 ppm) de um singuleto correspondente à ressonância do próton H-2. Para o composto **186b** é possível visualizar também, na zona alifática do espectro, a δ 3,84 ppm, um singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo 4''-OCH₃. Destacam-se os sinais referentes aos prótons H-2''',6''', H-3''',5''' e H-4''' que surgem na forma de multipletos a δ 7,22-7,47 ppm. Os restantes sinais surgem na zona aromática do espectro e são bastante similares aos espectros de RMN de ¹H das 4-cloro-3-(feniletinil)quinolinas **184a-c**.

A introdução de um substituinte na posição 4'' do anel aromático do arilacetileno introduz algumas alterações nos desvios químicos dos prótons deste anel fenilo (**Tabela 34**), sendo estas alterações similares às discutidas anteriormente para as 4-cloro-3-(feniletinil)quinolinas **184a-c**.

Os espectros de RMN de ^{13}C das 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas **186a-c** apresentam como características mais relevantes [como exemplo apresenta-se o da 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolina (**186a**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 138**): a) dois sinais na zona alifática do espectro correspondentes à ressonância dos carbonos C-1''' (δ 47,1-47,6 ppm) e C-2''' (δ 36,7-37,0 ppm), sendo que o carbono C-1''' surge mais desprotegido pelo facto de estar ligado diretamente a um átomo eletronegativo; e b) dois sinais a δ 85,0-93,3 e 93,3-95,2 ppm correspondentes à ressonância dos carbonos *sp* C-1' e C-2', respetivamente. A valores de frequência δ 96,7-99,1 ppm surge o sinal correspondente à ressonância do carbono C-3, que se apresenta mais protegido relativamente aos restantes carbonos que surgem na gama de frequências da zona aromática também devido ao efeito mesomérico protetor do grupo amina. Para o caso de **186b** surge também a baixos valores de frequência (δ 55,3 ppm), o sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo 4''-OCH₃.

Os restantes carbonos estão distribuídos pela gama de frequências típica dos compostos aromáticos (δ 118,7-154,4 ppm) e foram identificados recorrendo à análise dos espectros de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) e HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo são apresentados os espectros de HSQC e HMBC da 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolina (**186a**) e as respetivas correlações (**Figuras 139, 140, 141 e 142**)].

A introdução de substituintes a posição 4'' do anel do arilacetileno altera essencialmente os desvios químicos dos carbonos desse anel (**Tabela 35**) comparativamente com a 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolina (**186a**). O tipo de alteração introduzida é bastante similar ao que acontece para o caso dos compostos **184a-c**.

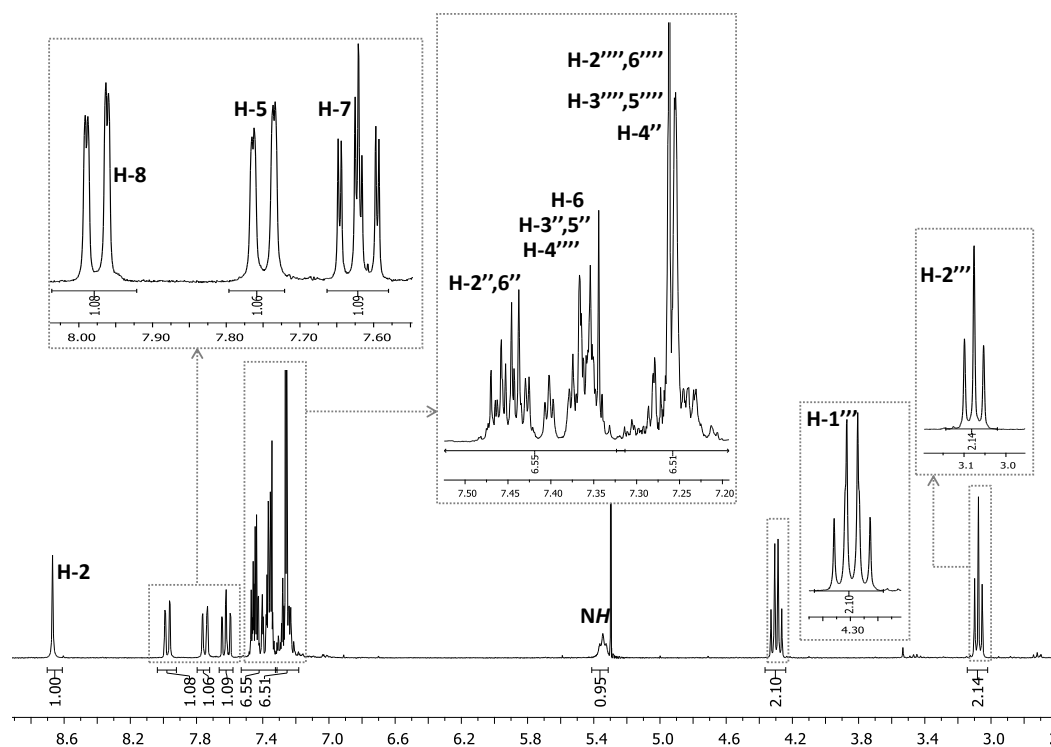


Figura 137. Espectro de RMN de ^1H da 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolina (**186a**).

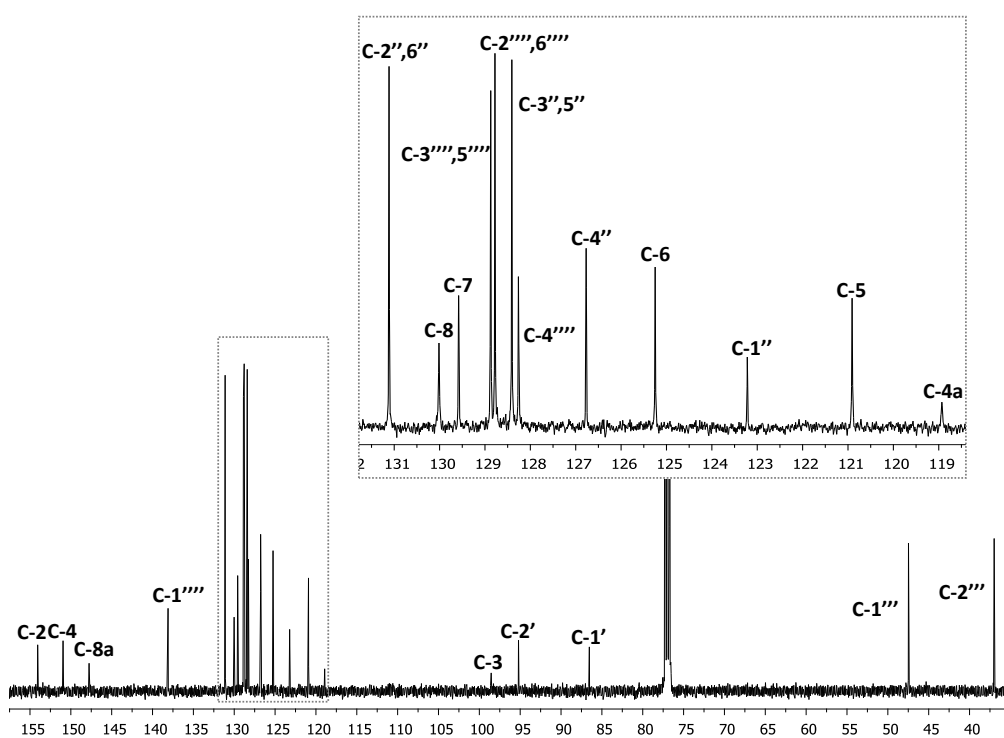


Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C da 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolina (**186a**).

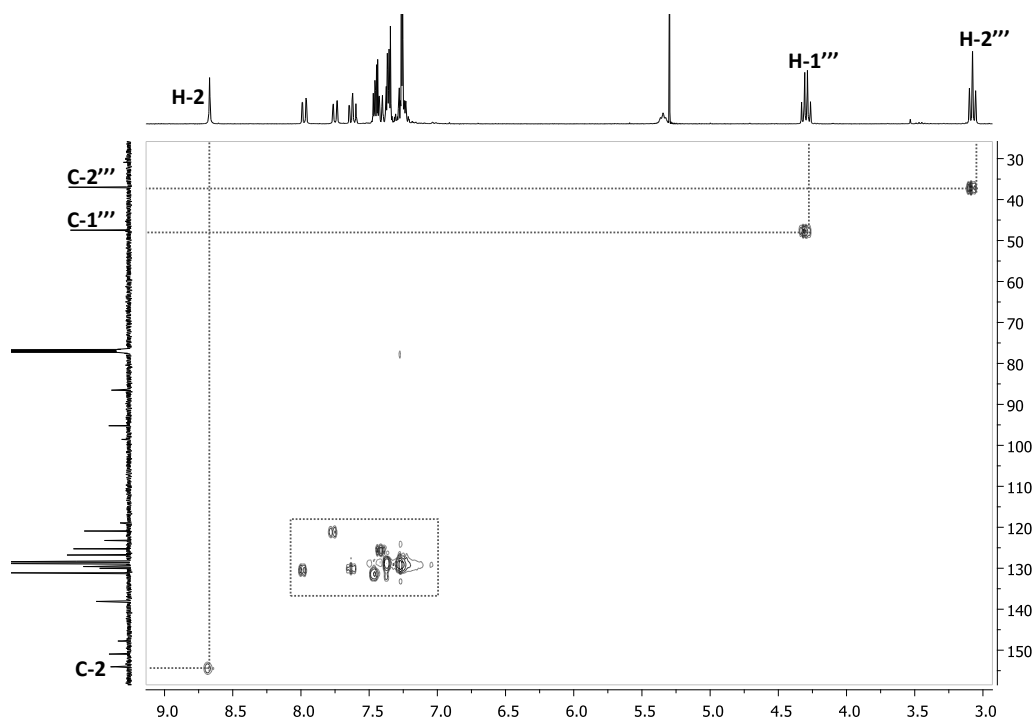


Figura 139. Espectro de HSQC da 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletil)quinolina (**186a**).

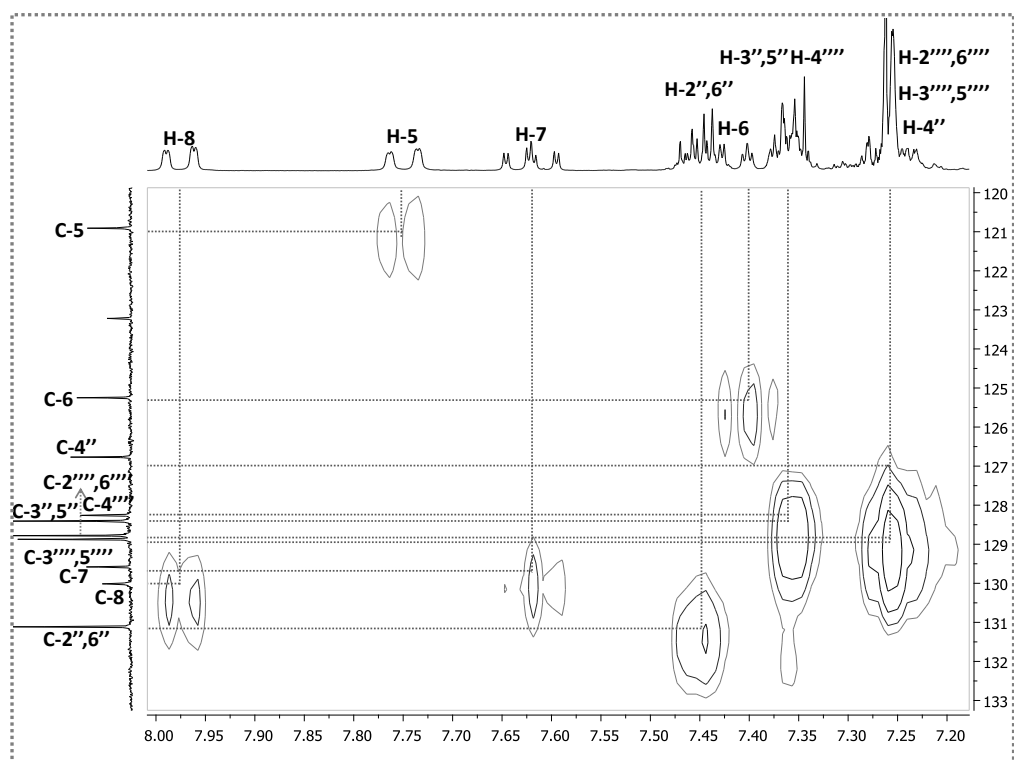


Figura 140. Ampliação do espectro de HSQC da 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletil)quinolina (**186a**).

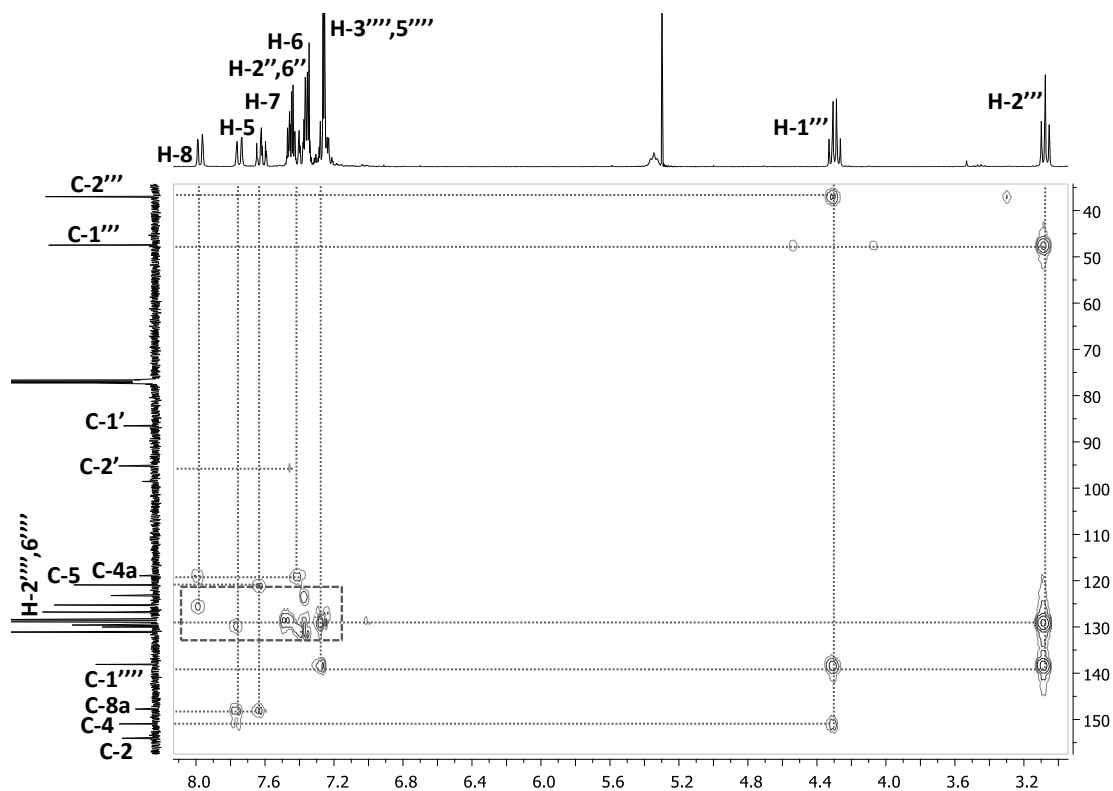


Figura 141. Espectro de HMBC da 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletil)quinolina (**186a**).

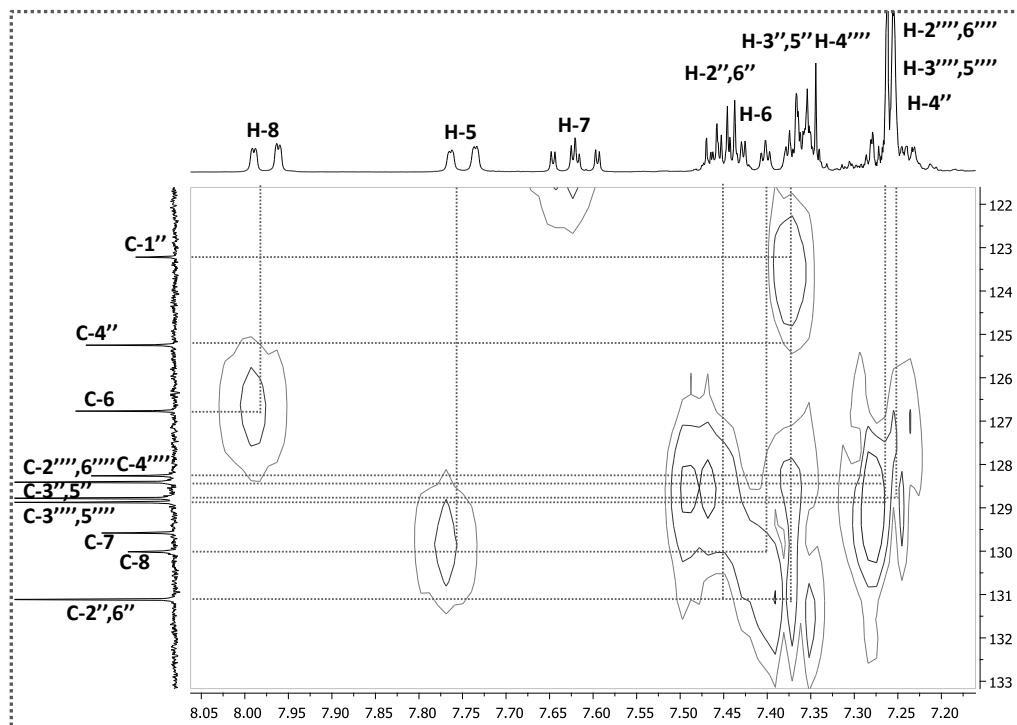


Figura 142. Ampliação do espectro de HMBC da 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletil)quinolina (**186a**).

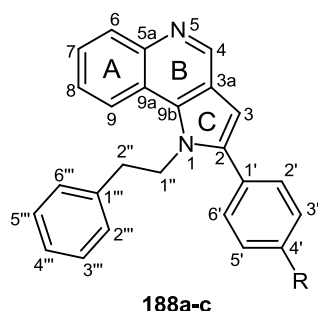
Tabela 34. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas **186a-c**.

Composto Sinal	186a	186b	186c
H-2	8,67; s	8,65; s	8,66; s
H-5	7,75; d J 8,1	7,75; dd J 8,4; 1,0	7,72; d J 8,5
H-6	7,47-7,34; m	7,35-7,41; m	7,41-7,48; m
H-7	7,62; ddd J 8,0; 6,9; 1,2	7,59; ddd J 8,0; 7,6; 1,0	7,63-7,69; m
H-8	7,98; dd J 8,0; 1,1	7,95; dd J 8,0; 1,0	7,98; d J 8,5
H-2'',6''	7,34-7,47; m	7,38; d J 8,8	7,49; d J 8,8
H-3'',5''	7,34-7,47; m	6,88; d J 8,8	8,19; d J 8,8
H-4''	7,23-7,28; m	---	---
NH	5,35; t J 6,0	5,33; t J 6,1	5,39; br-s
H-1'''	4,30; dt J 6,9; 6,0	4,25; dt J 6,8; 6,1	4,40; dt J 6,7; 6,5
H-2'''	3,08; t J 6,9	3,05; t J 6,8	3,10; t J 6,7
H-2''', 6'''	7,23-7,28; m	7,22-7,29; m	7,25-7,33; m
H-3''',5'''	7,23-7,28; m	7,22-7,29; m	7,25-7,33; m
H-4'''	7,34-7,47; m	7,22-7,29; m	7,25-7,33; m
4''-OCH ₃	---	3,84; s	---

Tabela 35. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas **186a-c**.

Composto Sinal	186a	186b	186c
C-2	154,1	154,0	154,4
C-3	98,6	99,1	96,7
C-4	151,1	150,8	151,1
C-5	120,9	121,0	120,5
C-6	125,3	125,1	125,7
C-7	129,6	129,4	130,3
C-8	130,1	130,0	130,2
C-8a	147,8	147,8	148,0
C-4a	118,9	119,0	118,7
C-1'	86,5	85,0	93,1 ou 93,3
C-2'	95,2	95,2	93,1 ou 93,3
C-1''	123,2	115,3	131,8
C-2'',6''	131,1	132,6	131,4
C-3'',5''	128,4	114,0	123,7
C-4''	126,8	159,6	146,7
C-1'''	47,5	47,6	47,1
C-2'''	37,0	37,0	36,7
C-1''''	138,1	138,2	137,8
C-2''',6''''	128,8	128,9	128,8 ou 128,9
C-3''',5''''	128,4	128,7	128,8 ou 128,9
C-4''''	128,3	126,7	127,0
4''-OCH₃	---	55,3	---

4.5. Caracterização estrutural das 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas



a) R = H; b) R = OCH₃; c) NO₂

Figura 143. Estrutura e sistema de numeração das 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a-c**.

Pelo facto dos espectros de RMN da 1-(2-feniletil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188c**) terem sido obtidos num solvente deuteroado diferente dos restantes derivados, os assinalamentos dos espectros deste composto irão ser discutidos separadamente dos compostos **188a,b**.

Um dos aspetos a destacar nos espectros de RMN de ¹H das 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a,b** (**Figura 143**) [como exemplo apresenta-se o da 2-fenil-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas (**188a**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 144**)] é a presença a baixos valores de frequência, δ 3,07-3,10 e 4,75-4,76 ppm, de dois tripletos com uma constante vicinal de ³*J*_{H1''H2''} 7,4-7,5 Hz, devidos às ressonâncias dos prótons H-2'' e H-1'', respetivamente. Os prótons da posição 1'' surgem mais desprotegidos pelo facto de estarem ligados ao átomo de nitrogénio. Outros aspetos a destacar são o singuleto a δ 6,65-6,68 ppm devido à ressonância do protão H-3 e o singuleto a elevados valores de frequência correspondente à ressonância do protão H-4 (δ 9,18-9,19 ppm). Enquanto que o protão H-3 surge mais protegido devido ao efeito mesomérico protetor do par de eletrões não compartilhados do átomo de nitrogénio da posição 1, o protão H-4 surge mais desprotegido devido ao efeito desprotetor por indução do átomo de nitrogénio da posição 5. Um sinal característico do composto **188b** é a presença a baixos valores de frequência (δ 3,90 ppm) de um sinal correspondente aos prótons do grupo 4''-OCH₃.

Os restantes sinais estão distribuídos na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos e são bastante similares aos apresentados nos espectros de RMN de ¹H das 3-(ariletil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas **186a-c**. Comparativamente com a 2-fenil-1-(2-

feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188a**), a introdução de um grupo 4'-metoxilo no anel aromático existente na posição 2 altera os desvios essencialmente dos prótons *orto* H-3',5' ($\Delta\delta$ -0,44 a -0,47 ppm) (**Tabela 36**).

Os aspetos mais característicos dos espectros de RMN de ^{13}C das 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a,b** são [como exemplo apresenta-se o da 2-fenil-1-(2''-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188a**) e os respetivos assinalamentos (**Figura 145**)] a presença a baixos valores de frequência de dois sinais correspondente às ressonâncias dos carbonos C-1'' (δ 47,7-47,8 ppm) e C-2'' (δ 36,3 ppm). O carbono C-1'' surge mais desprotegido devido ao efeito desprotetor por indução do átomo de nitrogénio da posição 1. Uma das características do composto **188b**, é a presença a baixos valores de frequência, δ 55,4 ppm, do sinal referente à ressonância do carbono do grupo 4'-OCH₃.

Os restantes sinais estão distribuídos na zona aromática do espectro e foram identificados através da análise do espectro de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo apresenta-se o da 2-fenil-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188a**) e os respetivos assinalamentos (**Figuras 146 e 147**)]. Destaca-se o sinal relativamente à ressonância do carbono C-3 a baixos valores de frequências, δ 103,0-103,3 ppm, devido ao efeito mesomérico protetor do par de eletrões não compartilhados do átomo de nitrogénio do pirrol.

Recorrendo à análise das conectividades do espectro de HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) [como exemplo apresenta-se o da 2-fenil-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188a**) e os respetivos assinalamentos (**Figuras 148 e 149**)] foi possível identificar os restantes sinais. É de referir que os carbonos C-3a e C9a surgem a baixos valores de frequência devido ao efeito mesomérico protetor dos pares de eletrões não compartilhados dos átomos de nitrogénio do pirrol.

A introdução do grupo 4'-OCH₃ leva a alterações nos desvios dos carbonos do anel da posição 2 comparativamente com a 2-fenil-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188a**) exercendo um efeito mesomérico protetor nos carbonos *orto* C-3',5' ($\Delta\delta$ -14,57 ppm) e no carbono C-1' ($\Delta\delta$ -7,7 ppm) e um efeito desprotetor no carbono *ipso* C-4' ($\Delta\delta$ +31,4 ppm) (**Tabela 37**).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da 1-(2-feniletil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188c**) são bastante semelhantes aos dos derivados descritos anteriormente, como se pode constatar através das **Tabelas 36 e 37**.

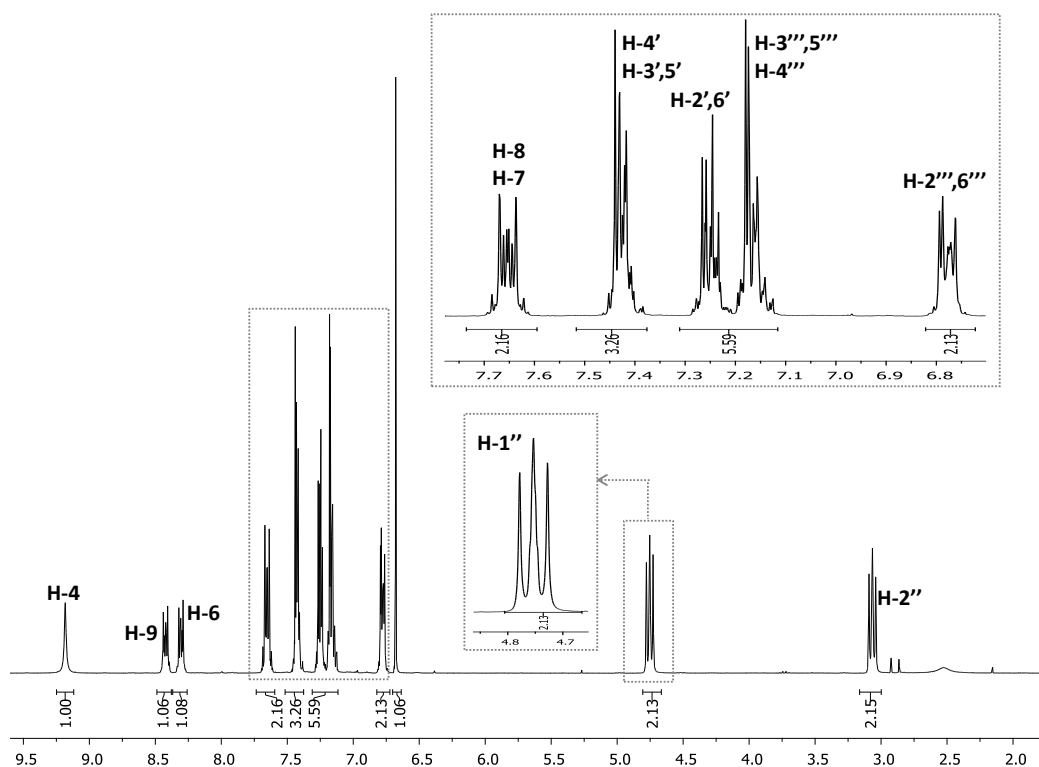


Figura 144. Espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (188a).

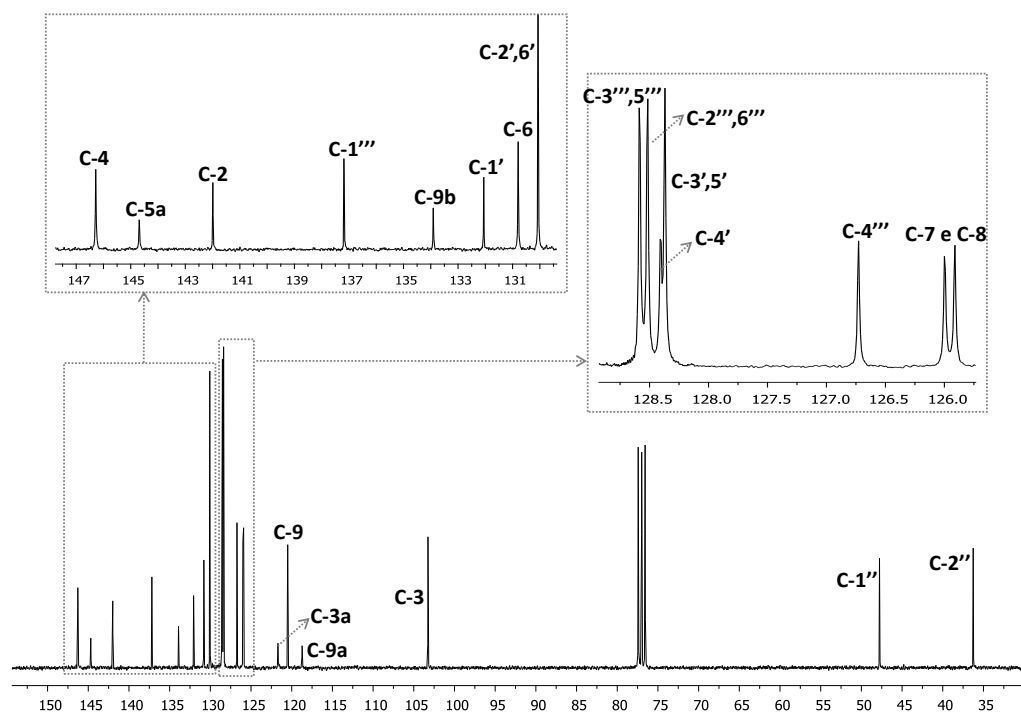


Figura 145. Espectro de RMN de ^{13}C da 2-fenil-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (188a).

Os únicos aspetos a destacar no espectro de RMN de ^1H da 1-(2-feniletil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188c**) são o facto dos prótons H-3',5' (δ 8,31 ppm) surgirem mais desprotegidos do que os prótons H-2',6' (δ 7,53 ppm) devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo 4'-nitro.

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C , o facto de estar presente o grupo 4'-nitro torna, ao contrário do que era esperado devido ao forte efeito sacador do grupo nitro, os carbonos *orto* C-3',5' (δ 124,2 ppm) bastante protegidos relativamente aos carbonos C-2',6' (δ 131,6 ppm). Este grupo apresenta ainda um efeito mesomérico desprotetor no carbono *para* C-1' (δ 139,5 ppm) e indutivo desprotetor no carbono C-4' (δ 148,2 ppm).

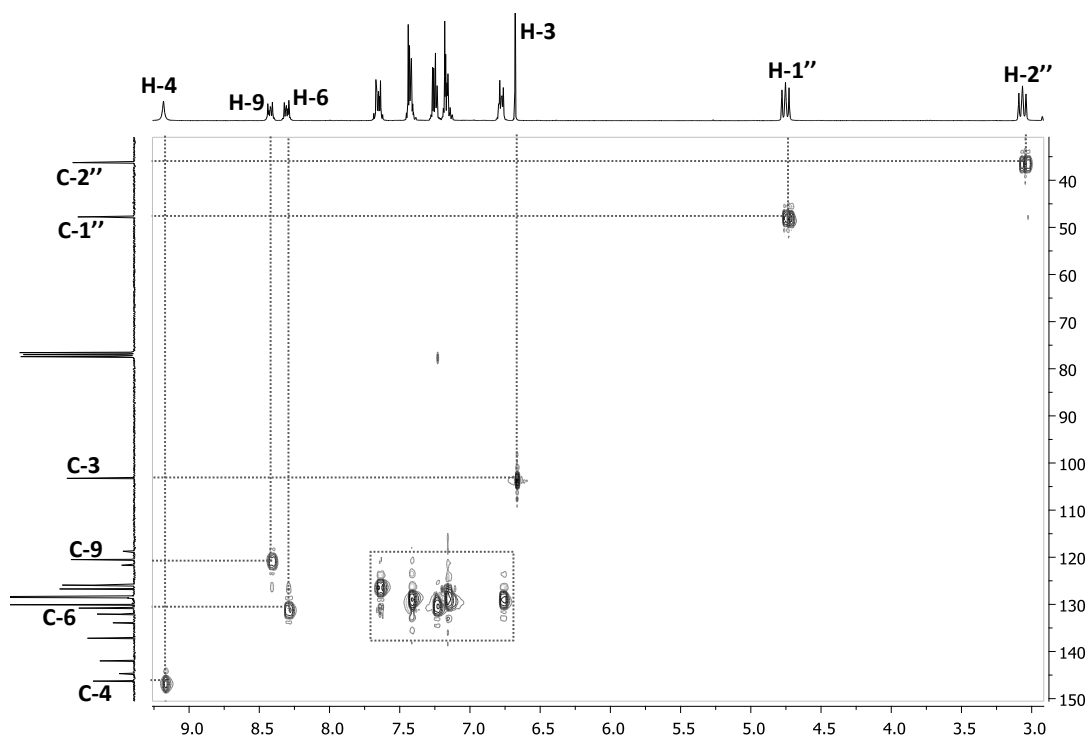


Figura 146. Espectro de HSQC da 2-fenil-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188a**).

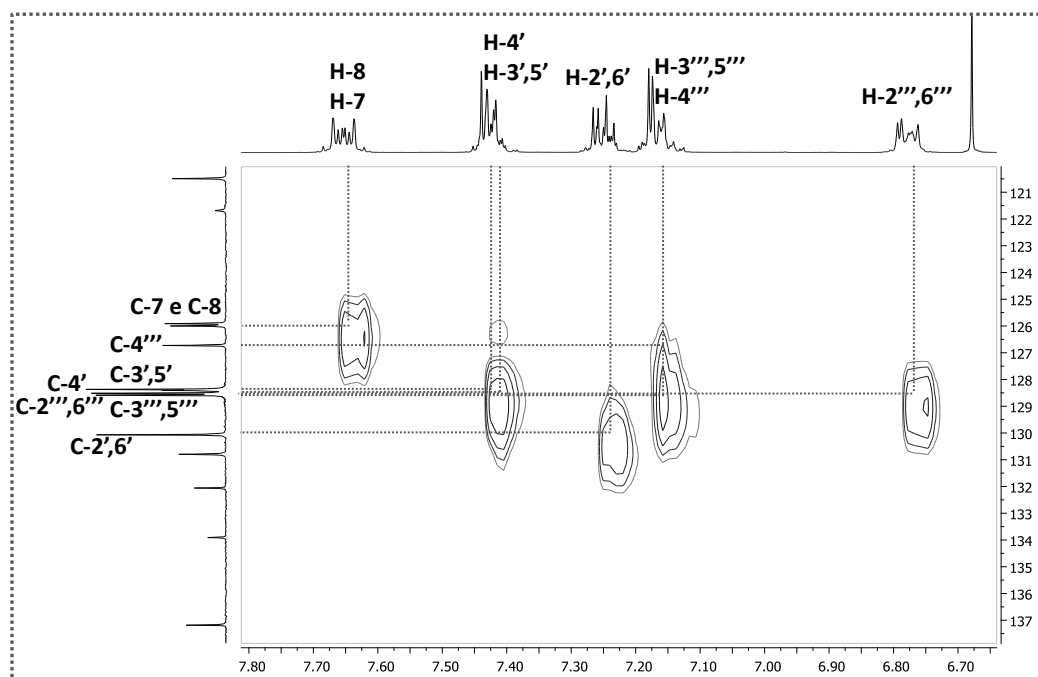


Figura 147. Ampliação do espectro de HSQC da 2-fenil-1-(2-feniletil)-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (188a).

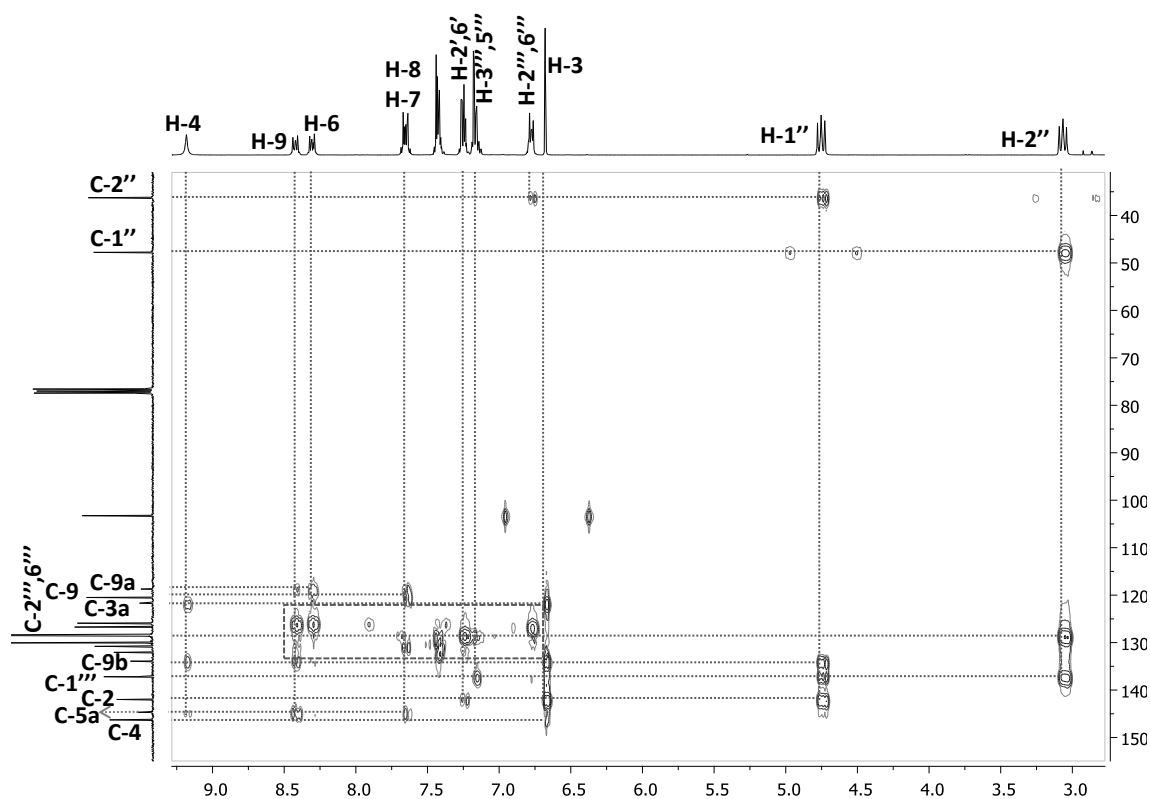


Figura 148. Espectro de HMBC da 2-fenil-1-(2-feniletil)-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (188a).

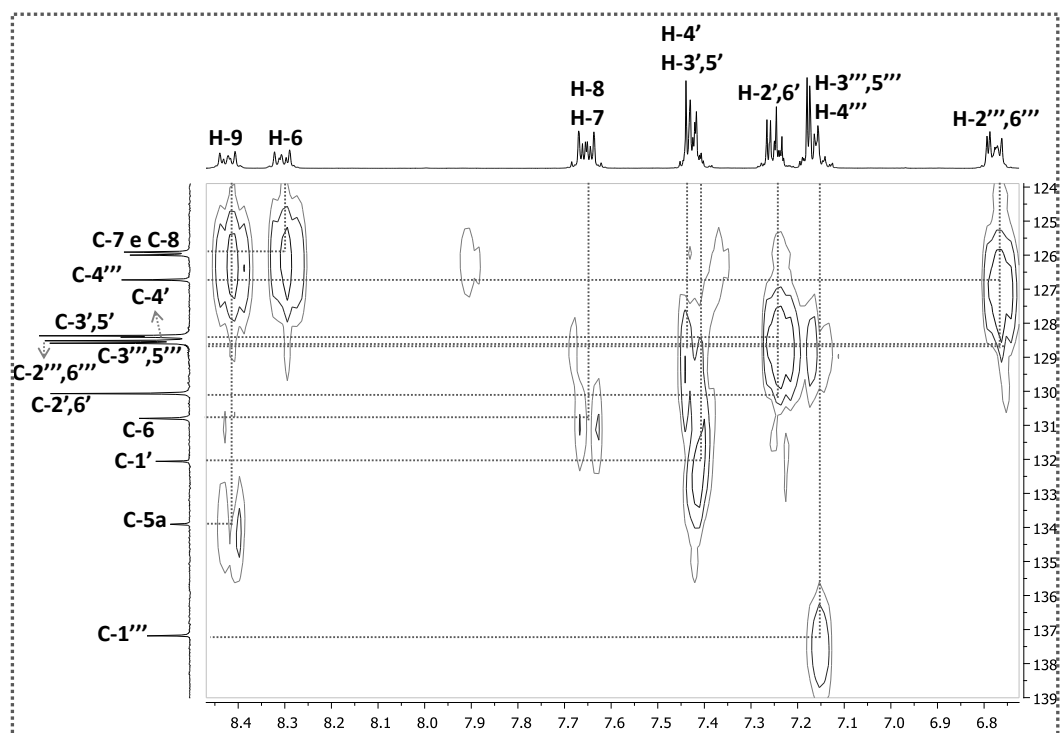


Figura 149. Ampliação do espectro de HMBC da 2-fenil-1-(2-feniletil)-1H-pirrol[3,2-c]quinolina (**188a**).

Tabela 36. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das 2-*aril*-1-(2-*feniletil*)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a-c**.

Composto Sinal	188a ^(a)	188b ^(a)	188c ^(b)
H-3	6,68; s	6,65; s	6,94; s
H-4	9,18; s	9,19; s	9,24; s
H-6	8,29-8,32; m	8,29-8,33; m	8,31-8,37; m
H-7	7,64-7,67; m	7,64-7,69; m	7,76-7,83; m
H-8	7,64-7,67; m	7,64-7,69; m	7,76-7,83; m
H-9	8,41-8,44; m	8,43-8,46; m	8,70; d <i>J</i> 8,4
H-2',6'	7,23-7,27; m	7,19; d <i>J</i> 8,8	7,53; d <i>J</i> 8,9
H-3',5'	7,41-7,44; m	6,97; d <i>J</i> 8,8	8,31; d <i>J</i> 8,9
H-4'	7,14-7,18; m	---	---
H-1''	4,75; t <i>J</i> 7,5	4,76; t <i>J</i> 7,4	5,06; t <i>J</i> 6,7
H-2''	3,07; t <i>J</i> 7,5	3,10; t <i>J</i> 7,4	3,15; t <i>J</i> 6,7
H-2''',6'''	6,76-6,79; m	6,82-6,86; m	6,68; d <i>J</i> 8,0
H-3''',5'''	7,14-7,18; m	7,17-7,23; m	7,09; t <i>J</i> 8,0
H-4'''	7,41-7,44; m	7,17-7,23; m	7,15-7,21; m
4''-OCH ₃	---	3,90; s	

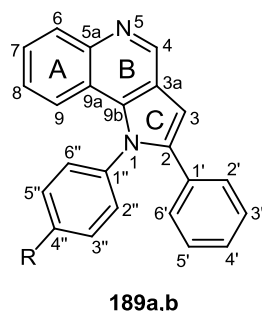
^(a)Espectro obtido em clorofórmio deuterado.

^(b)Espectro obtido em acetona deuterada.

Tabela 37. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 2-*aril*-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a-c**.

Composto Sinal	188a ^(a)	188b ^(a)	188c ^(b)
C-2	142,0	141,8	141,2
C-3	103,3	103,0	105,5
C-3a	121,7	121,7	122,8
C-4	146,3	146,3	146,8
C-5a	144,7	144,7	145,7
C-6	130,8	130,9	131,4
C-7	125,9 ou 126,0	125,9	127,2
C-8	125,9 ou 126,0	125,9	127,3
C-9	120,5	120,5	122,2
C-9a	118,7	118,8	121,0
C-9b	133,9	133,7	135,6
C-1'	132,1	124,4	139,5
C-2',6'	130,1	131,4	131,6
C-3',5'	128,37	113,8	124,2
C-4'	128,40	159,8	148,2
C-1''	47,8	47,7	48,9
C-2''	36,3	36,3	36,6
C-1'''	137,2	137,3	138,2
C-2''',6'''	128,5	128,6	129,5
C-3''',5'''	128,6	128,6	129,2
C-4'''	126,7	126,8	127,5
4''-OCH₃	---	55,4	

^(a)Espectro obtido em clorofórmio deuterado.^(b)Espectro obtido em acetona deuterada.

4.6. Caracterização estrutural das 1-*aril*-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas

a) R = OCH₃; b) R = NO₂

Figura 150. Estrutura e sistema de numeração das 1-*aril*-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **189a,b**.

Os compostos 2-fenil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189a**) e 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189b**) (**Figura 150**) foram obtidos respectivamente em metanol deuterado e clorofórmio deuterado (**Tabelas 38 e 39**) pelo que não é possível efetuar estudos comparativos que envolvam ambos os compostos. Deste modo, a discussão da caracterização destes compostos (**189a**) e (**189b**) irá ser feita independentemente.

As principais características do espectro de RMN de ¹H da 2-fenil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189a**) são a presença a baixos valores de frequência, δ 3,92 ppm, de um singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo 4''-OCH₃ e a elevadas frequências, δ 9,15 ppm, um singuleto correspondente à ressonância do próton H-4, que surge mais desprotegido e a δ 7,09 ppm um singuleto correspondente à ressonância do próton H-3.

Os restantes prótons estão distribuídos na gama de frequências da zona aromática (δ 7,12-8,10 ppm). Assim temos os sinais correspondentes à ressonância dos prótons:

♦ H-6, H-7, H-8 e H-9 a δ 8,10, 7,54-7,59, 7,25-7,31 ppm, δ 7,25-7,31 ppm, respetivamente. O próton H-6 surge na forma de duplete e como próton mais desprotegido devido ao efeito do par de eletrões não compartilhado do átomo de nitrogénio. Os restantes prótons surgem na forma de multipletos.

Nesta zona do espectro encontram-se também os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel aromático da posição 2, assim temos, os prótons H-2',6'

e H-3',5' que surgem na forma de multipeto a δ 7,35-7,39 ppm e o protão H-4' que surge na forma de multipeto a δ 7,25-7,31 ppm.

Relativamente ao anel aromático da posição 1, os sinais correspondentes à ressonância dos protões H-2'',6'' surgem na forma de multipeto a δ 7,25-7,31 ppm e os protões H-3'',5'' a menor valor de frequências (δ 7,12 ppm) em forma de dupeto de grande intensidade, devido ao efeito mesomérico protetor do grupo 4''- OCH₃.

O aspeto característico do espectro de RMN de ¹³C da 2-fenil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189a**) é a presença a baixos valores de frequência, δ 56,6 ppm, do sinal correspondente ao carbono do grupo 4''-metoxilo. Os restantes sinais estão distribuídos pela gama de frequências características dos compostos aromáticos (δ 95,0-152,4 ppm). Os carbonos ligados a protões foram atribuídos através da análise do espectro de HSQC (¹*J*_{H/13C}). Assim, foram identificados os sinais correspondentes aos carbonos C-6, C-7, C-8 e C-9 a δ 120,3, 118,1, 117,2 e 112,5 ppm, respetivamente. Destacam-se os sinais dos carbonos C-4 a valores de frequências mais elevadas, δ 137,3 ppm, pelo facto de estar ligado ao átomo de nitrogénio e C-3 que surge mais protegido, δ 95,0 ppm, devido ao efeito mesomérico protetor do átomo de nitrogénio da posição 1. Os carbonos C-3'',5'' surgem a valores de frequência mais baixos, δ 113,8 ppm, do que os carbonos C-2'',6'' (δ 119,7 ppm), devido ao efeito mesomérico protetor do grupo 4''-OCH₃.

A análise do espectro de HMBC (³*J*_{H/13C}) permitiu confirmar a atribuição dos carbonos supracitados e identificar os restantes. A **Figura 151** apresenta as principais conectividades do espectro de HMBC da 2-fenil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189a**).

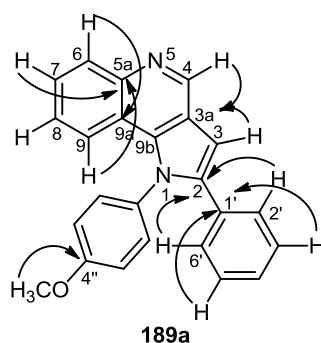


Figura 151. Principais conectividades do espectro de HMBC da 2-fenil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189a**).

Os aspectos mais relevantes do espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189b**) (**Figura 152**) (**Tabela 38**) são a presença a elevados valores de frequência do singuleto correspondente à ressonância do próton H-4 a δ 9,25 ppm e de outro singuleto, a menores valores de frequência devido à ressonância do próton H-3, a δ 7,00 ppm. Os restantes prótons estão distribuídos na gama de frequências correspondente à ressonância de prótons aromáticos (δ 7,12-8,38 ppm) e a sua distribuição é bastante similar à apresentada nos espectros de RMN de ^1H das 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina **189a-c**, destacando-se apenas H-2'',6'' e H-3'',5'' a δ 7,60 e 8,38 ppm, respetivamente, em forma de dois dupletos de grande intensidade. Os prótons H-3'',5'' surgem a valores de frequência mais elevados devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo 4''-nitro.

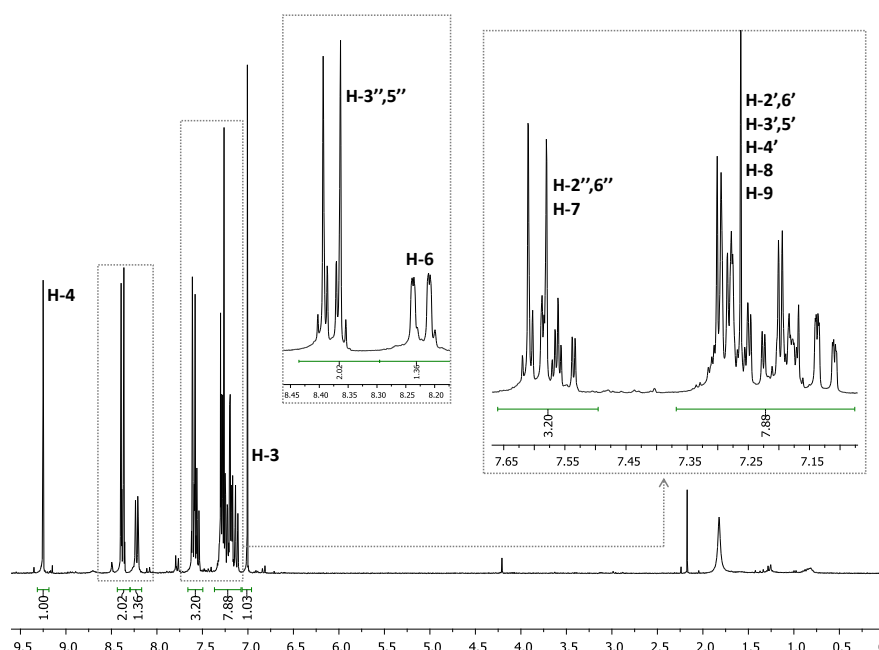


Figura 152. Espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189b**).

Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C da 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189b**) (**Figura 153**) estão distribuídos na gama de frequências correspondente aos compostos do tipo aromático (δ 104,8-147,8 ppm) (**Tabela 39**). Para identificar os carbonos ligados a prótons recorreu-se à análise do espectro de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) (**Figuras 154 e 155**) e os restantes carbonos foram atribuídos através da análise das conectividades observadas no espectro de HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) (**Figura 156**). Os carbonos C-3'',5'' surgem mais protegidos, contrariando o forte efeito sacador do grupo 4''-nitro. Isto acontece devido ao campo elétrico intramolecular gerado pelo grupo nitro,

afectando a densidade eletrônica da molécula e podendo distorcer a ligação C-H deslocando assim os elétrons desta ligação para junto dos carbonos *orto* (C-3'',5'') aumentando a densidade eletrônica dos mesmos.³⁸

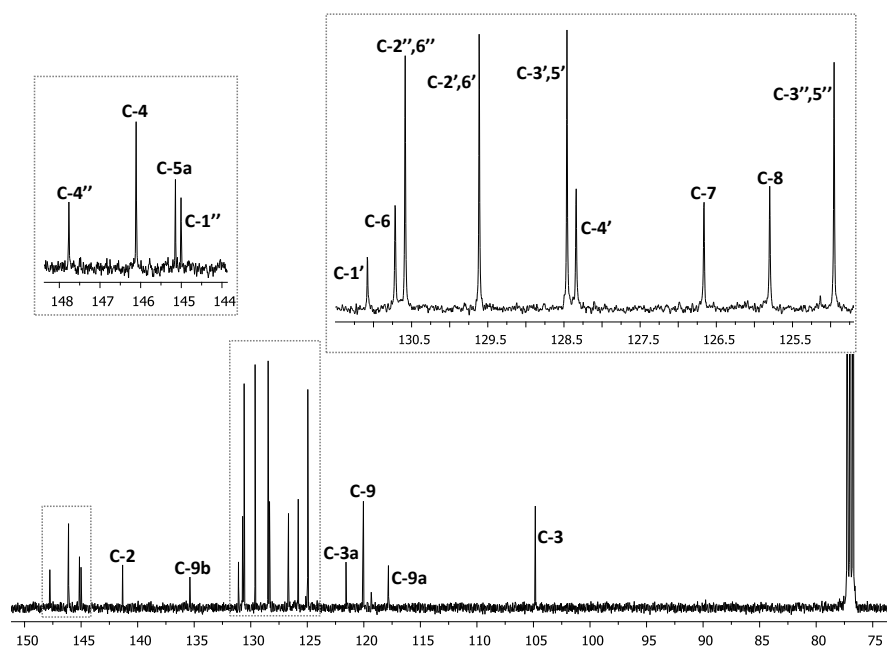


Figura 153. Espectro de RMN de ^{13}C da 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (189b).

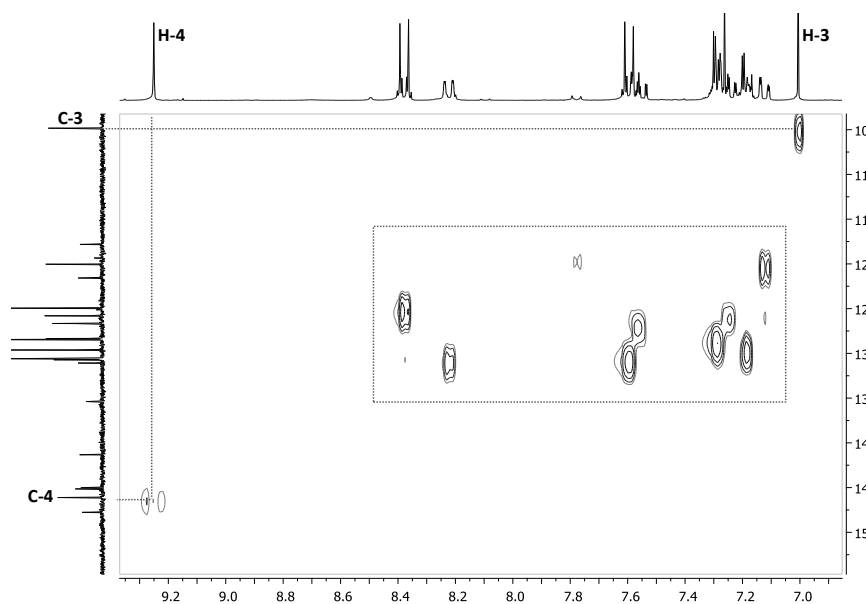


Figura 154. Espectro de HSQC da 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (189b).

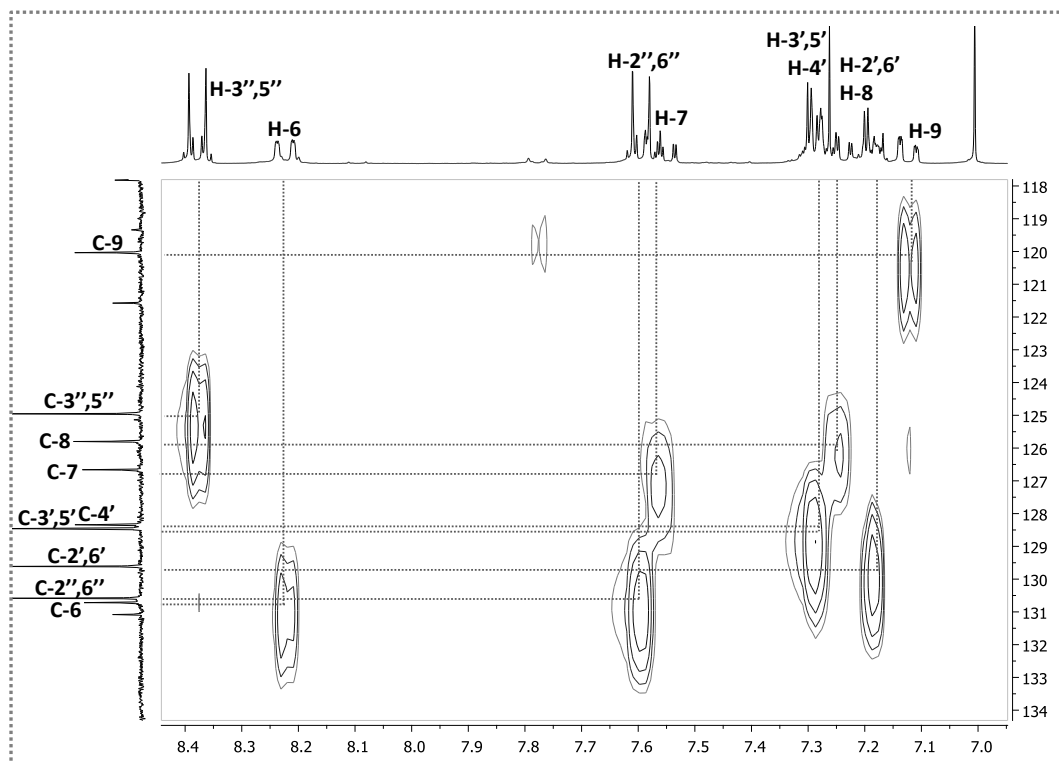


Figura 155. Ampliação do espectro de HSQC da 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189b**).

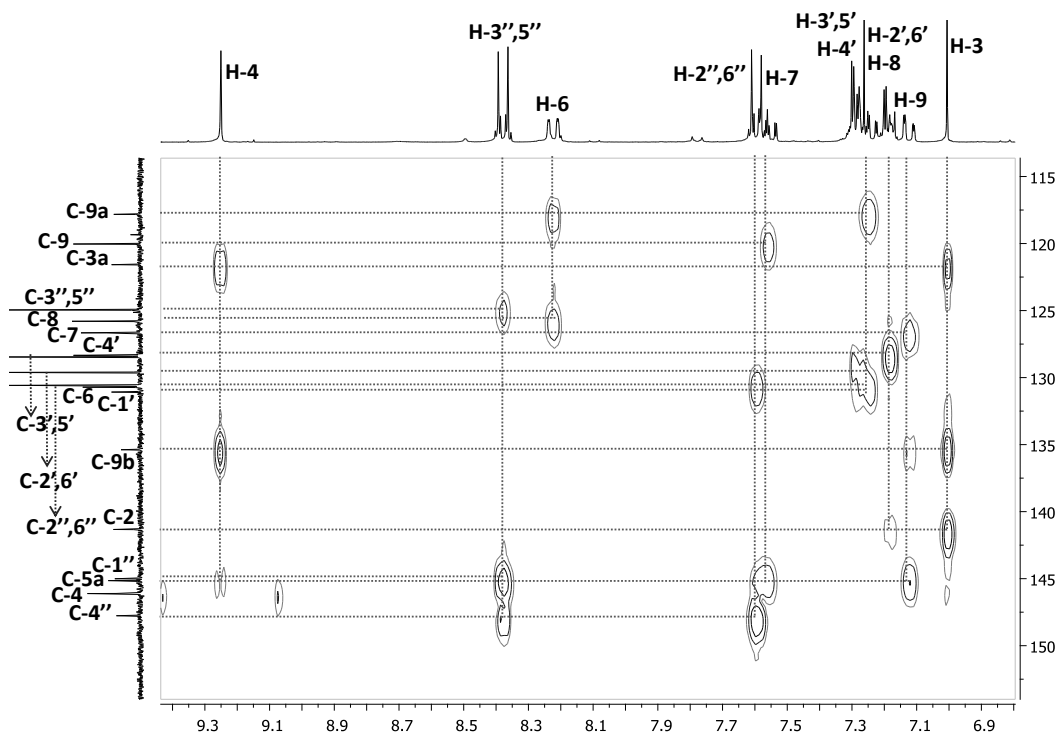


Figura 156. Espectro de HMBC da 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189b**).

Tabela 38. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^1H das 1-*aril-2-fenil-1H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **189a,b**.

Composto Sinal	189a ^(a)	189b ^(b)
H-3	7,09, s	7,00; s
H-4	9,15; s	9,25; s
H-6	8,10; d <i>J</i> 8,4	8,22; d <i>J</i> 8,4; 0,9
H-7	7,54-7,59; m	7,53-7,59; m
H-8	7,25-7,31; m	7,19-7,31; m
H-9	7,25-7,31; m	7,12; dd <i>J</i> 8,4; 1,1
H-2',6'	7,35-7,39; m	7,17-7,18; m
H-3',5'	7,35-7,39; m	7,19-7,31; m
H-4'	7,25-7,31; m	7,19-7,31; m
H-2'',6''	7,25-7,31; m	7,60; d <i>J</i> 9,0
H-3'',5''	7,12; d <i>J</i> 8,9	8,38; d <i>J</i> 9,0
4''-OCH ₃	3,92; s	---

^(a)Espectro obtido em metanol deuterado.

^(b)Espectro obtido em clorofórmio deuterado.

Tabela 39. Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de ^{13}C das 1-*aryl*-2-*fenil*-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **189a,b**.

Composto Sinal	189a^(a)	189b^(b)
C-2	134,5	141,3
C-3	95,0	104,8
C-3a	112,9	121,6
C-4	137,3	146,1
C-5a	135,7	145,1
C-6	120,3	130,7
C-7	118,1	126,7
C-8	117,2	125,8
C-9	112,5	120,0
C-9a	110,1	117,8
C-9b	127,9	135,4
C-1'	123,6 ou 123,7	131,1
C-2',6'	122,3	129,6
C-3',5'	121,3	128,5
C-4'	119,5	128,3
C-1''	123,6 ou 123,7	145,0
C-2'',6''	119,7	130,6
C-3'',5''	113,8	125,0
C-4''	152,4	147,8
4''-OCH₃	56,6	---

^(a)Espectro obtido em metanol deuterado.^(b)Espectro obtido em clorofórmio deuterado.

4.7. Caracterização estrutural da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina

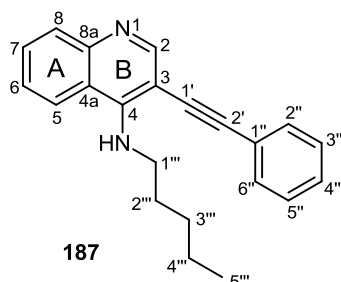


Figura 157. Estrutura e sistema de numeração da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**).

Os aspetos característicos do espectro de RMN de ^1H da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**) (**Figuras 157 e 158**) são a presença a baixos valores na zona alifática, δ 0,88 ppm, de um tripleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo 5'''-metilo, a δ 1,35-1,45 ppm de um multiplete devido à ressonância dos dois prótons existentes na posição 4''' e dos dois prótons existentes na posição 3'''. Outras características deste espectro são a presença de sinais em forma de quinteto e quarteto a δ 1,87 e a 4,13 ppm devidos à ressonância dos prótons das posições 2''' e 1''', respetivamente. Os prótons da posição 1''' surgem mais desprotegidos devido ao efeito desprotetor por indução do átomo de nitrogénio do grupo amina. Um outro aspeto relevante é a presença a elevados valores de frequência, δ 8,58 ppm, do singuleto correspondente à ressonância do próton H-2 e a δ 6,74 ppm do singuleto largo devido à ressonância do próton NH.

Os restantes prótons estão distribuídos na gama de frequências característica dos compostos aromáticos e são bastante similares ao que acontece no espectro de RMN de ^1H do composto **184a**, sendo de referir que as ressonâncias dos prótons H-5 e H-8 surgem a elevados valores de frequências, δ 8,24 e 7,88 ppm, devido ao efeito do par de eletrões não compartilhados dos átomos de nitrogénio da posição 1 e também do grupo NH.

O espectro de RMN de ^{13}C da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**) (**Figura 159**) apresenta sinais na zona aromática e também na zona alifática do espectro. Através do espectro bidimensional de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) foi possível assinalar os sinais correspondentes aos carbonos ligados a prótons. Destacam-se os carbonos C-5''' a 14,2

ppm, C-4''' ou C-3''' a δ 23,2 ppm ou δ 29,5 ppm, C-2'' a δ 31,5 ppm e C-1''' que surge a maiores valores de frequência, δ 45,7 ppm, pelo facto de estar ligado ao átomo de nitrogénio NH.

Através da análise das conectividades apresentadas no espectro de HMBC ($^3J_{H/^{13}C}$) foi possível atribuir os restantes carbonos.

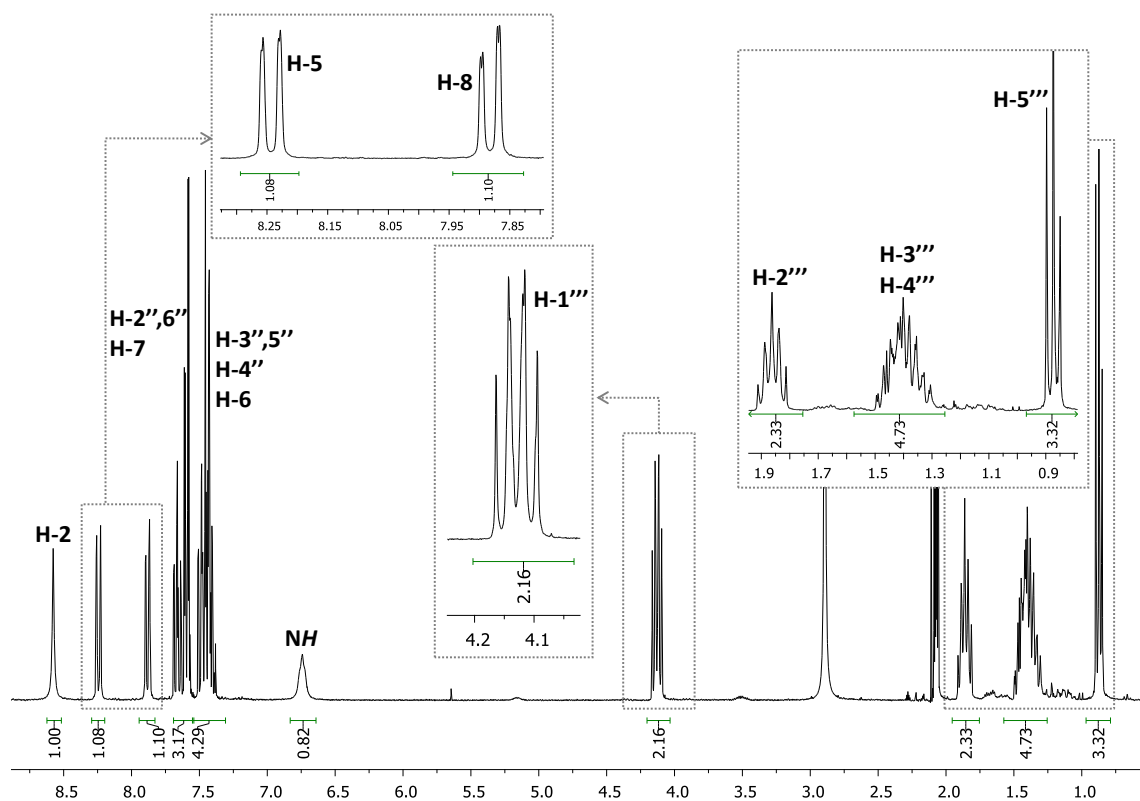


Figura 158. Espectro de RMN de 1H da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**).

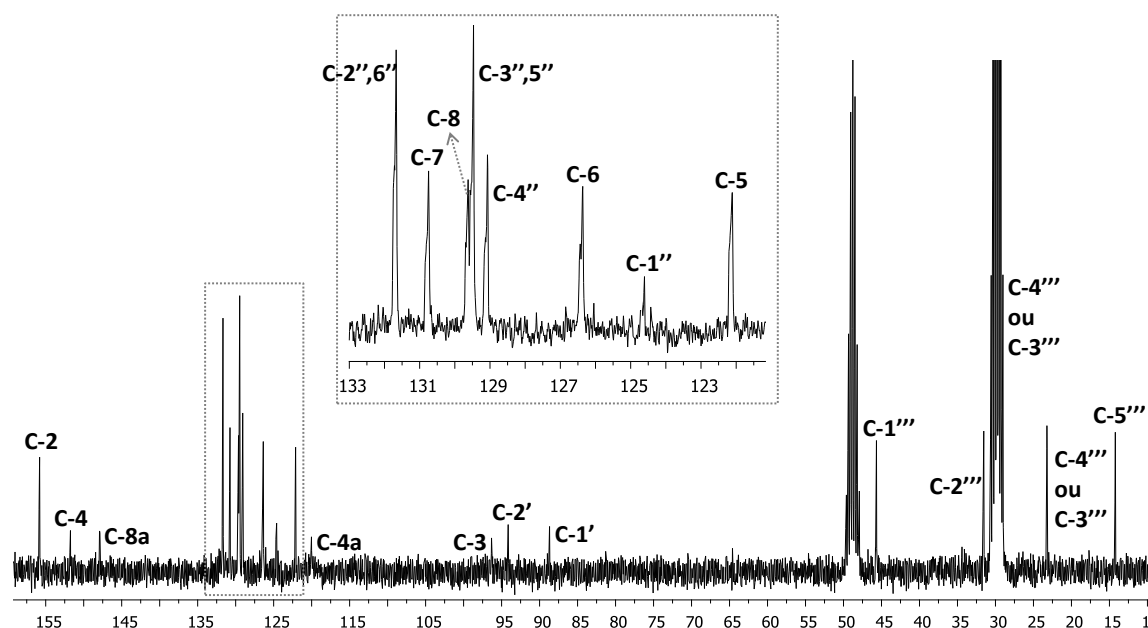


Figura 159. Espectro de RMN de ^{13}C da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**).

4.8. Caracterização estrutural da 2-fenil-1-pentil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolina

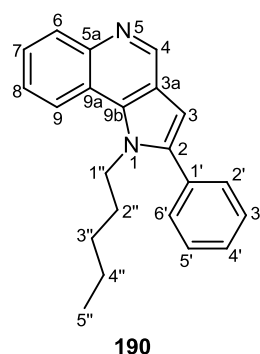


Figura 160. Estrutura e sistema de numeração da 2-fenil-1-pentil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolina (**190**).

Apesar dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-fenil-1-pentil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolina (**190**) (**Figura 160**) e da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**) (**Figura 157**) terem sido obtidos em solventes deuterados diferentes, estes são bastante similares. No espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-1-pentil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolina (**190**) (**Figura 161**) destaca-se o singuleto devido à ressonância do próton H-3, a δ 6,75 ppm e a ausência do sinal relativo à ressonância do próton do grupo amina (NH).

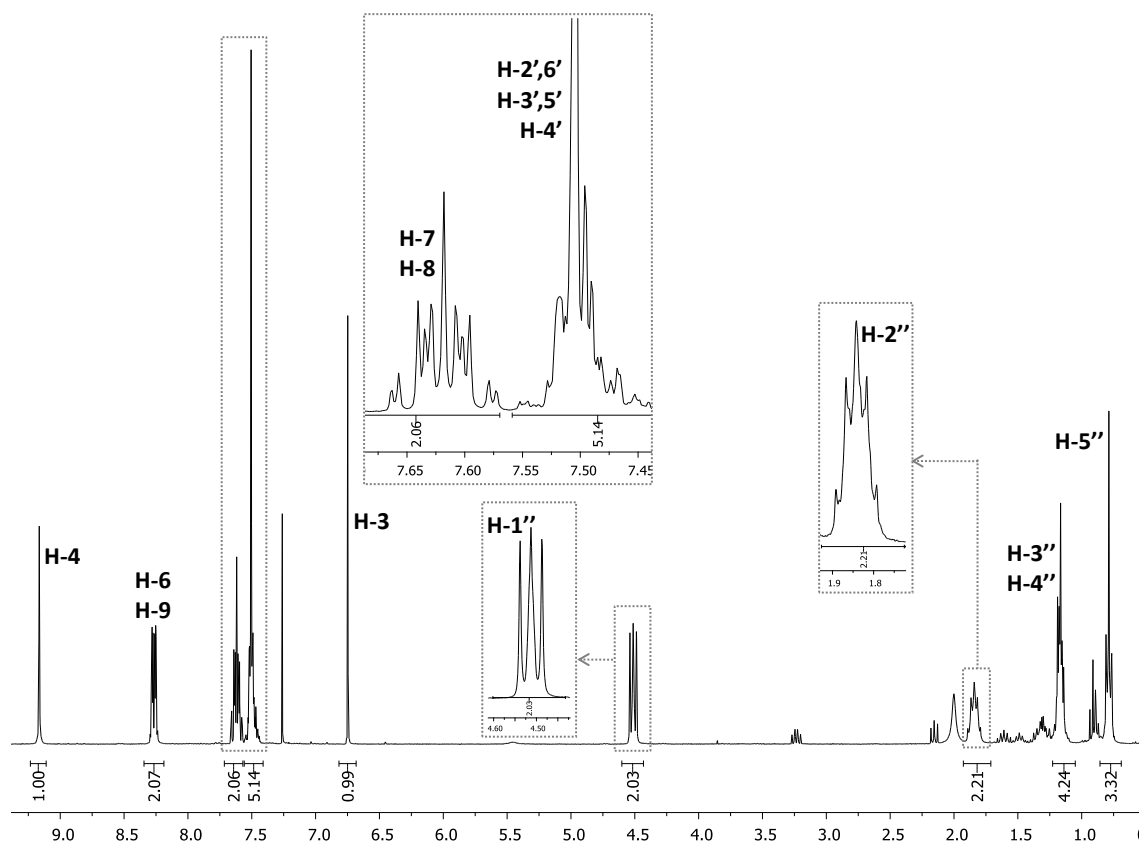


Figura 161. Espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**190**).

O espectro de RMN de ^{13}C da 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**190**) (**Figura 162**) apresenta os sinais distribuídos em todas as gamas de frequências. Através da análise do espectro de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) da 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**190**) foi possível identificar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos ligados a prótons, destacando-se C-3 que surge a menores valores de frequência, δ 103,2 ppm, devido ao efeito mesomérico protetor do par de elétrons não compartilhados do átomo de nitrogénio do pirrol.

Os restantes carbonos foram identificados recorrendo à análise das conectividades apresentadas pelo espectro de HMBC ($^3J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) da 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**190**). Através desta técnica foram assinalados C-9a a δ 118,8 ppm, C-5a a δ 144,7 ppm, C-3a a baixos valores de frequências, δ 121,6 ppm, devido ao efeito desprotetor do par de elétrons não compartilhados do nitrogénio do pirrol, C-9b a δ 134,1 ppm, C-2 a δ 141,9 ppm e C-1' a δ 132,5 ppm. As principais conectividades que permitiram o assinalamento destes carbonos são apresentadas na **Figura 163**.

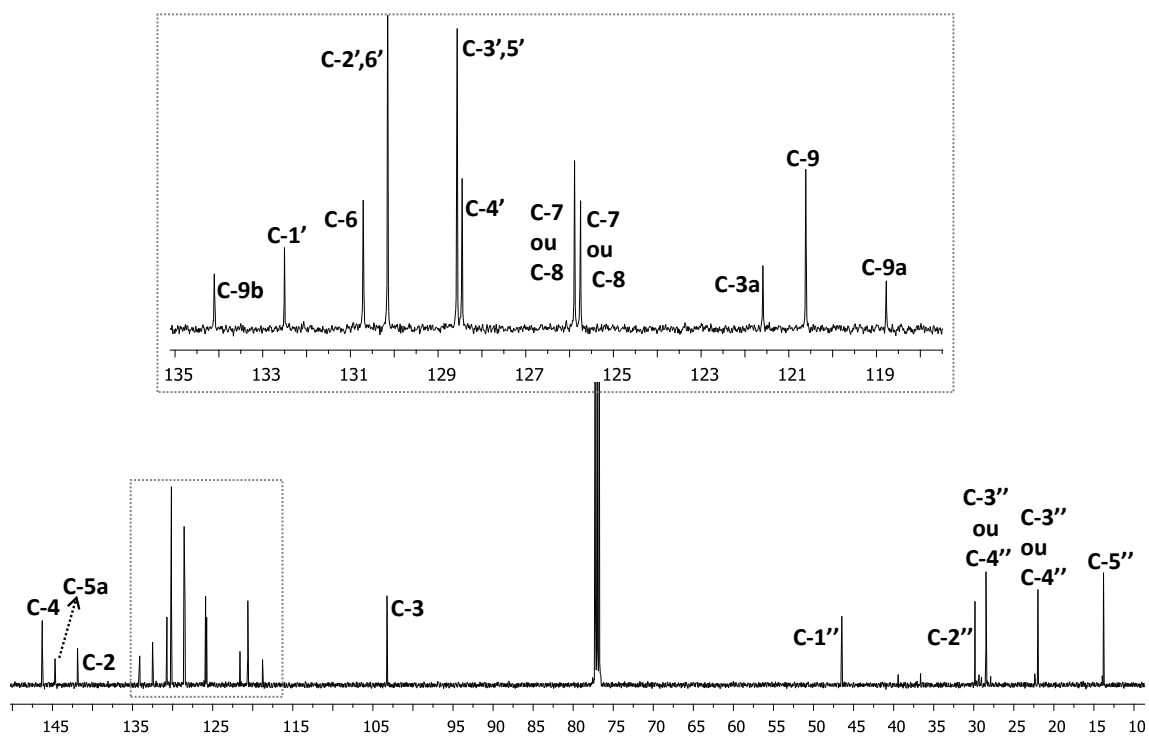


Figura 162. Espectro de RMN de ^{13}C da 2-fenil-1-pentil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolina (**190**).

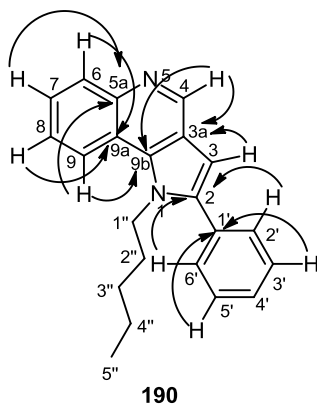


Figura 163. Principais conectividades do espectro de HMBC da 2-fenil-1-pentil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolina (**190**).

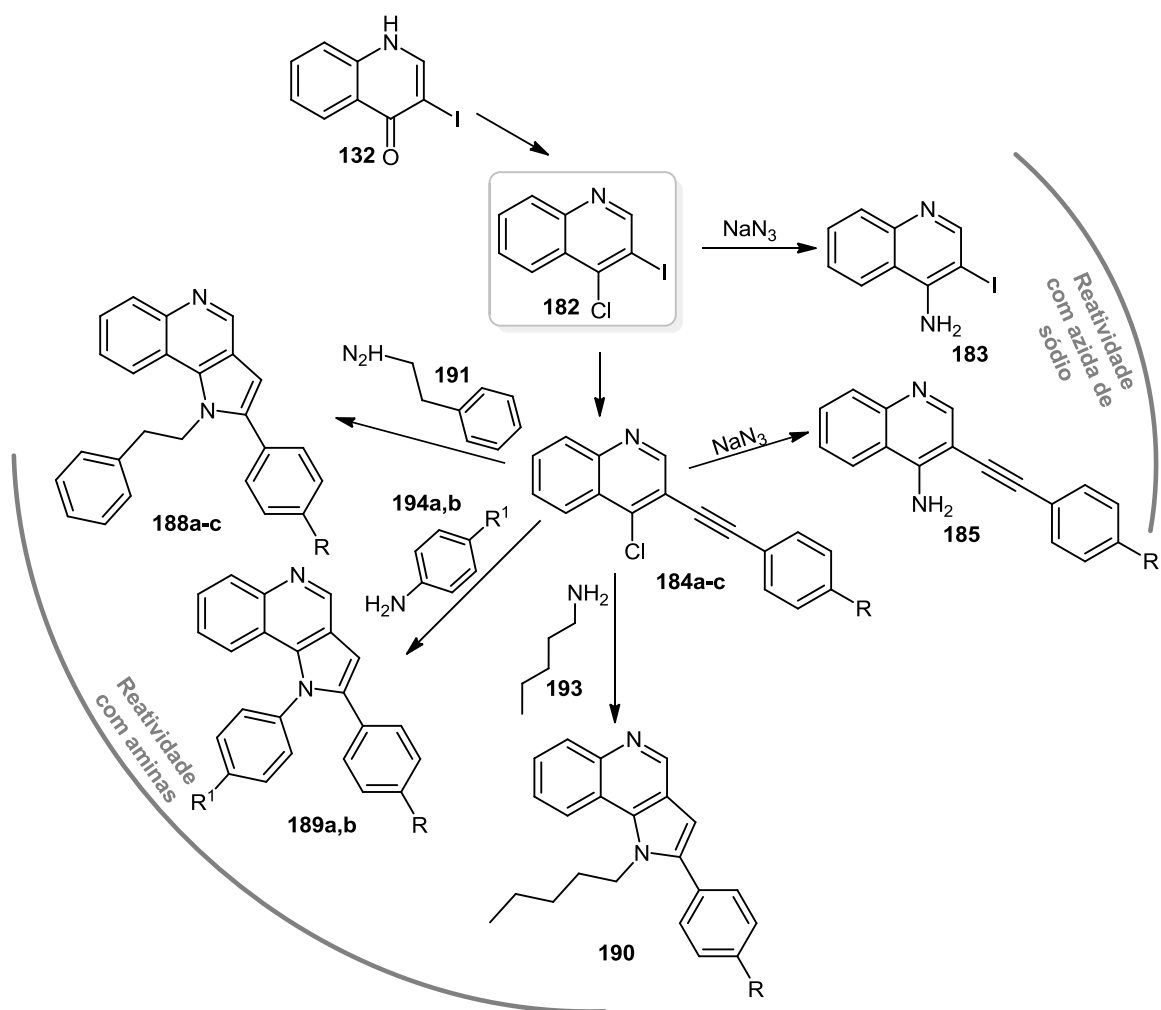
5. CONCLUSÕES

A 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) foi sintetizada em bom rendimento através da reação de cloração da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**). A reação de Sonogashira do sintão **182** com derivados do arilacetileno (**58a,b,e**), permitiu a síntese, em bons rendimentos, de novas 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas (**184a-c**). A reação dos compostos **184a-c** com a amina PEA (**191**) originaram as intermediárias aminoquinolinas **186a-c** que após ciclização levaram à síntese de novas 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas (**188a-c**) em bons rendimentos (**Esquema 80**). No entanto, o derivado **c** foi obtido em rendimentos mais baixos, sendo necessário um estudo mais exaustivo das condições reacionais para este derivado. A estratégia de sintetizar as pirroloquinolinas **188a-c** num único passo, a partir das 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas (**184a-c**), levou a rendimentos baixos dos compostos **188a-c** desejados e à presença de produtos de degradação no meio reacional.

A reação da 3-(ariletinil)-4-cloroquinolina (**184a**) com a amina alifática pent-1-amina (**193**) originou a aminoquinolina **187** que após ciclização levou à síntese da nova 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina **190** em bom rendimento (**Esquema 80**). No entanto, a síntese num só passo da pirroloquinolina **190**, mesmo após algum estudo de condições reacionais, não foi possível de realizar.

O estudo da reatividade da 3-(ariletinil)-4-cloroquinolina (**184a**) com as aminas aromáticas *p*-anisidina (**194a**) e *p*-nitroanilina (**194b**) levaram à síntese direta das 1-aril-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **189a-c** desejadas em rendimentos moderados (**Esquema 80**). Verificou-se também que devido ao carácter sacador de eletrões da amina **194b** esta se mostrou menos reativa do que a *p*-anisidina (**194a**).

A reatividade da 3-(ariletinil)-4-cloroquinolina (**184a**) e da 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) com a azida de sódio levou à inesperada síntese das 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**) e 4-amino-3-iodoquinolina (**183**), respetivamente (**Esquema 80**).



Esquema 80. Esquema geral de síntese dos compostos deste capítulo.

6. BIBLIOGRAFIA

- ¹ (a) D. A. Scott, C. L. Balliet, D. J. Cook, A. M. Davies, T. W. Gero, C. A. Omer, S. Poondru, M.-E. Theoclitou, B. Tyurin, M. J. Zinda *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 697; (b) J. C. Sloop *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, 22, 110; (c) J. J. Li Name Reactions. *A Collection of Detailed Reaction Mechanisms* **2006**, Third Expanded Edition, p.144; (d) Y.-C. Wu, L. Liu, H.-J. Li, D. Wang, Y.-J. Chen *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6592; (e) V. V. Kouznetsov, L. Y. V. Mendez, C. M. M. Gomez *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 141; (f) J. J. Eisch, T. Dluzniewski *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1269; (g) R. H. F. Manske, M. Kulka *Org. React.* **1953**, 7, 80; (h) R. H. F. Manske *Chem. Rev.* **1942**, 30, 113.
- ² M. B. Nolt, Z. Zhao, S. E. Wolkenberg *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3137.
- ³ M. J. Mphahlele, V. Mtshemla *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1343.
- ⁴ M. J. Mphahlele, V. Mtshemla *J. Chem. Res.* **2008**, 437.
- ⁵ (a) C. Hopmann, W. Steglich *Liebigs Ann.* **1996**, 1117; (b) C. Baumann, M. Bröckelmann, B. Fugmann, B. Steffan, W. Steglich, W. S. Sheldrick *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1120; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1087.
- ⁶ S. Peters, P. Spiteller *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1571.
- ⁷ S. Peters, P. Spiteller *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1274.
- ⁸ S. Peters, R. J. R. Jaeger, P. Spiteller *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 319.
- ⁹ M. A. Khan, J. F. Da Rocha *Heterocycles* **1979**, 12, 857.
- ¹⁰ K. M. Witherup, R. W. Ransom, A. C. Graham, A. M. Bernad, M. J. Salvatore, W. C. Lumma, P. S. Anderson, S. M. Pitzenberger, S. L. Varga *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6682.
- ¹¹ A. Gentry, K. J. Cook *Etnopharmacol.* **1984**, 11, 337.
- ¹² (a) O. Hara, K. Sugimoto, Y. Hamada *Tetrahedron* **2004**, 60, 9381; (b) J. A. Nieman, M. D. Ennis *Org. Lett.* **2000**, 2, 1395; (c) M. Hadden, P. J. Stevenson *Tetrahedron Lett* **1999**, 40, 1215; (d) T. C. T. Ho, K. Jones *Tetrahedron* **1997**, 53, 8287.

- ¹³ (a) C. M. M. Gomez, V. V. Kouznestsov, M. A. Sortino, S. L. Alvarez, S. A. Zacchino *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7908; (b) M. Kidwai, K. R. Bhushan, P. Sapra, R. K. Saxena, R. Gupta *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 69; (c) D. R. Edmont, C. Rocher, J. Plisson, R. Chenault *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1831; (d) R. D. Dillard, D. E. Pavey, D. N. Benslay *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 251.
- ¹⁴ M. G. Ferlin, C. Marzano, L. D. Via, A. Chilin, G. Zagotto, A. Guiotto, S. Moro, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4733.
- ¹⁵ G. V. Baelen, S. Hostyn, L. Dhooghe, P. Tapolcsányi, P. Mátyus, G. Lemièrre, R. Dommissie, M. Kaiser, R. Brun, P. Cos, L. Maes, G. Hajós, Z. Riedl, I. Nagy, B. U. W. Maes, L. Pieters *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7209.
- ¹⁶ S. Metobo, M. Mish, H. Jin, S. Jabri, R. Lansdown, X. Chen, M. Tsiang, M. Wright, C. U. Kim *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1187.
- ¹⁷ M. G. Ferlin, C. Marzano, V. Gandin, S. Dall'Acqua, L. D. Via *ChemMedChem* **2009**, 4, 363.
- ¹⁸ (a) M. G. Ferlin, L. Dalla Via, O. M. Gia *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 771; (b) M. G. Ferlin, G. Chiarello, C. Marzano, S. Mobilio, F. Carlassare, F. Baccichetti *Farmaco* **1995**, 2, 91.
- ¹⁹ B. D. Lee, Z. Li, K. J. French, Y. Zhuang, Z. Xia, C. D. Smith *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1413.
- ²⁰ V. E. Marquez, J. W. Cranston, R. W. Ruddon, L. B. Kier, J. H. Burckhalter *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 36.
- ²¹ (a) P. Helissey, H. Parrot-Lopez, J. Renault, S. Cros *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, 22, 277; (b) P. Helissey, H. Parrot-Lopez, J. Renault, S. Cros *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, 22, 366.
- ²² P. Helissey, S. Giorgi-Renault, J. Renault, S. Cros, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 2413.
- ²³ (a) M. Abass *Heterocycles* **2005**, 65, 901 e referências citadas; (b) C. A. Leach, T. H. Brown, R. J. Ife, D. J. Keeling, S. M. Laing, M. E. Parsons, C. A. Price, K. J. Wiggall *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1845; (c) T. H. Brown, R. J. Ife, D. J. Keeling, S. M. Laing, C. A.

- Leach, M. E. Parsons, C. A. Price, D. R. Reavill, K. J. Wiggall *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 527.
- ²⁴ E. K. Yum, S. K. Kang, S. S. Kim, J.-K. Choi, H. G. Cheon *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2819.
- ²⁵ F. Heidempergher, P. Pevarello, A. Pillan, V. Pincioli, A. Della Torre, C. Speciale, M. Marconi, M. Cini, S. Toma, F. Greco, M. Varasi *Il Farmaco* **1999**, 152.
- ²⁶ (a) K. Shonafinger, H. U. Ong, (Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Inc., USA). Eur. Pat. Appl., **1988**, CAN 110:38974 AN 1989:38974; (b) G. C. Wright, E. J. Watson, F. F. Ebetino, G. Loughheed, B. F. Stevenson, A. Winterstein, R. K. Bickerton, R. P. Halliday, D. T. Pals *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 1060.
- ²⁷ (a) S. J. Hocart, H. Y. Liu, H. Y. Deng, D. De, F. M. Krogstad, D. J. Krogstad *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2011**, 55, 2233; (b) M. Rudrapal, D. Chetia, *Indian J. Pharm. Sci.* **2010**, 99, 278; (c) D. D. N'Da, J. C. Breytenbach, P. J. Smith, C. Lategan *Arzneimittel-Forschung-Drug Research* **2010**, 60, 627; (d) C. C. Musonda, C. Chitalu, S. Little, V. Yardley, K. Chibale *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4733; (e) P. B. Madrid, J. Sherrill, A. P. Liou, J. L. Weisman, J. L. DeRisi, R. K. Guy *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1015; (f) H. Shinkai, T. Ito, T. Iida, Y. Kitao, H. Yamada, I. Uchida *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4667; (g) D. De, F. M. Krogstad, L. D. Byers, D. J. Krogstad *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4918.
- ²⁸ J. Parrick, R. Wilcox *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1976**, 2121.
- ²⁹ M. L. Testa, L. Lamartina, F. Mingoia *Tetrahedron* **2004**, 60, 5873.
- ³⁰ (a) C. Escolano, K. Jones *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 895; (b) T. C. T. Ho, K. Jones *Tetrahedron* **1997**, 53, 8287.
- ³¹ S.-K. Kang, S. S. Park, S. S. Kim, J.-K. Choi, E. K. Yum *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4379.
- ³² M. J. Mphahlele, L. G. Lesenyeho, H. R. Makelane *Tetrahedron* **2010**, 66, 6040.
- ³³ A. Tomé *Introdução à nomenclatura dos compostos orgânicos*, **2010**, Escolar Editora, p.40-44.

³⁴ *Preferred IUPAC Names*, Capítulo 1, Publicações IUPAC, Setembro **2004**, p.38. (http://old.iupac.org/reports/provisional/abstract04/favre_310305.html#ct – visitado a 23 de Julho de 2011).

³⁵ D. Yang, N. Fu, Z. Liu, Y. Li, B. A. Chen *Synlett* **2007**, 278.

³⁶ (a) J. F. Arenas, J. I. Marcos, J. C. Otero, I. L. Tocón, J. Soto *Int. J. Quantum Chem.* **2001**, *84*, 241; (b) M. F. Budyka, M. M. Kantor, A. P. Pleshkova *Russian Chem. Bull.* **1990**, *39*, 605.

³⁷ M. Balci, *Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy*, Elsevier, **2005**, p. 288.

³⁸ M. Balci, *Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy*, Elsevier, **2005**, p. 309.

CAPÍTULO 4

Parte experimental

ÍNDICE

1. REAGENTES E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.....	339
2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	341

1. REAGENTES E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

Durante a realização deste trabalho foram tidos em consideração os seguintes aspetos:

- ♦ Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.
- ♦ Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efetuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- ♦ A *N,N*-dimetilformamida foi seca por aquecimento a refluxo sobre sulfato de magnésio e destilada em seguida por fracionamento a pressão reduzida ou com peneiros moleculares. O 1,2,4-triclorobenzeno foi seco com peneiros moleculares.
- ♦ O tetra-hidrofurano, o tolueno e o 1,4-dioxano foram secos a refluxo sobre sódio metálico na presença de benzofenona (coloração azul indica a ausência de água) e destilado em seguida.
- ♦ As reações sob irradiação micro-ondas foram efetuadas num forno micro-ondas Ethos MicroSYNTH Labstation (Milestone Inc.) usando um sensor de fibra ótica para controlo da temperatura e um sensor de pressão para o controlo da pressão nas reações em sistema fechado (sob pressão).
- ♦ A evolução das reações químicas foi controlada por cromatografia de camada fina (TLC), em folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄ da Merck ou sílica gel 60 NHR/UV₂₅₄ da Macherey Nigel.
- ♦ As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efetuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel 60 GF₂₅₄ da Merck, com uma espessura de 0,5 mm. Após a eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a λ 254 e/ou 366 nm.
- ♦ As purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas em colunas de sílica gel 60, da Merck, de granulometria de 70–230 mesh.
- ♦ Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho Büchi Melting Point B-540 e não foram corrigidos.
- ♦ Os espectros de massa por ionização de eletrospray [EM/ESI(+)] foram adquiridos num espectrómetro de massa Q-TOF 2 [diluindo 1 μ L de solução da amostra em clorofórmio

ou tetra-hidrofurano (THF) ($\sim 10^{-5}$ M) em 200 μ L de uma solução a 0,1% ácido fórmico/metanol. O nitrogénio foi utilizado como gás de nebulização e o árgon como gás de colisão. A voltagem da agulha foi programada a 3000 V, com uma fonte de iões a 80°C e uma temperatura de desolvatação a 150°C. A voltagem do cone foi programada a 35 V]. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa. Estes espectros foram efetuados pelo grupo de espetrometria de massa do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

♦ Os espectros de massa de alta resolução por impacto eletrónico (EMAR-EI) foram obtidos num espectrómetro VG Autospec M operando a 70 eV. Estes espectros foram efetuados pelo CACTI, na Universidade de Vigo.

♦ Os espectros de massa de alta resolução por ionização de electrospray (EMAR-ESI+) foram obtidos num espectrómetro de massa microTof (focus). Os iões foram gerados utilizando uma fonte Apollo II (ESI) e a ionização por eletrospray foi efetuada utilizando uma voltagem na agulha de 4500 V e a voltagem do cone do capilar foi de 100 a 150 V. Estes espectros foram efetuados pelo CACTI, na Universidade de Vigo.

♦ As análises elementares realizadas foram efetuadas nos analisadores CHNS LECO 932, do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e no Carlo Erba 1108, do CACTI, da Universidade de Vigo.

♦ Os espectros de RMN foram, na sua grande maioria, obtidos num aparelho Bruker Avance 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para ^1H e de 75,47 MHz para ^{13}C . Alguns espectros foram obtidos num aparelho Bruker Avance 500, operando a uma frequência de 500,13 MHz para ^1H e de 125,76 MHz para ^{13}C . Como padrão interno utilizou-se o tetrametilsilano (TMS). Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos à temperatura ambiente e em solução de clorofórmio deuterado. Em caso contrário, o tipo de solvente e/ou temperatura estarão devidamente identificados. Nas caracterizações efetuadas por RMN de protão indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento (J , Hz).

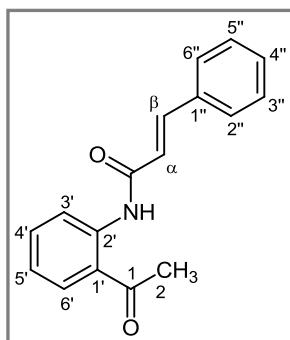
♦ O assinalamento inequívoco das ressonâncias dos protões e carbonos foram realizados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC. A estereoquímica dos compostos foi estabelecida com recurso à técnica de NOESY.

2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS

2.1. Síntese de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas

A uma solução de 2'-aminoacetofenona (**8a**) (2 mL; 16,42 mmol) em diclorometano (40 mL) adicionou-se ácido cinâmico devidamente substituído **17a-d** (16,42 mmol), *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (3,39 g; 16,42 mmol) e 4-pirrolidinopiridina (0,23 g; 1,64 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação, à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogénio durante 3 dias. Após este período, um excesso de ácido cinâmico devidamente substituído **17a-d** (8,21 mmol), DCC (1,70 g; 8,21 mmol) e 4-pirrolidinopiridina (0,115 g; 0,82 mmol) foram adicionados. Após 7-8 dias a diciclo-hexilureia foi retirada por filtração. O filtrado foi evaporado à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando o diclorometano como eluente. Por fim, evaporou-se o solvente até à secura, recristalizou-se numa mistura de diclorometano/éter de petróleo tendo-se obtido as (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **38a-d** na forma de cristais amarelados ou amarelos (**38a**: 2,5 g; 52%; **38b**: 2,5 g; 51%; **38c**: 3,2 g; 65%; **38d**: 2,3 g; 46%). Algum reagente de partida **8a** foi recuperado (0,22 mL; 11%, 0,30 mL; 15% e 0,36 mL; 18% para os derivados **a**, **b** e **d**, respetivamente).

(*E*)-*N*-(2-Acetilfenil)-3-fenilacrilamida (**38a**); (2,5 g; 52%); **aspeto**: cristais amarelos; **p.f.**= 90-92°C;



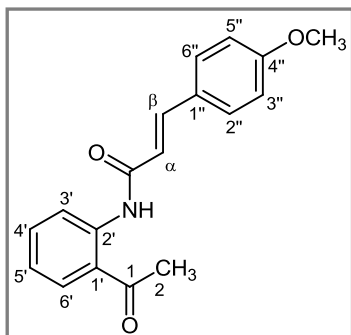
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,69 (s, 3H, 2- CH_3); 6,62 (d, 1H, J 15,6 Hz, H- α); 7,14 (ddd, 1H, J 7,7; 7,5 e 1,1 Hz, H-5'); 7,37-7,42 (m, 3H, H-3'', 4'', 5''); 7,56-7,62 (m, 3H, H-4', H-2'', 6''); 7,75 (d, 1H, J 15,6 Hz, H- β); 7,92 (dd, 1H, J 7,7 e 1,6 Hz, H-6'); 8,91 (dd, 1H, J 8,5 e 1,1 Hz, H-3'); 12,05 (s, 1H, NH);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 28,6 (2- CH_3); 120,9 (C-3'); 121,7 (C-1'); 122,0 (C- α); 122,4 (C-5'); 128,0 (C-2'', 6''); 128,8 (C-3'', 5''); 130,0 (C-4''); 131,7 (C-6'); 134,6 (C-1''); 135,2 (C-4'); 141,3 (C-2'); 142,2 (C- β); 164,9 (C=O); 203,0 (C-1);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 266 ([$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 26); 288 ([$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 100); 553 ([$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 16);

Microanálise elementar: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (265,3): C 76,96%; H 5,70%; N 5,28%; encontrado: C 76,58%; H 6,15%; N 5,40%.

(E)-N-(2-Acetilfenil)-3-(4-metoxifenil)acrilamida (38b); (2,5 g; 51%); **aspeto**: cristais amarelados; **p.f.**= 106-109°C;



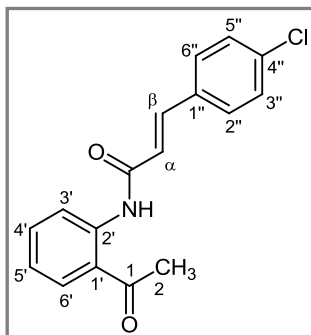
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,68 (s, 3 H, 2- CH_3); 3,83 (s, 3 H, 4''- OCH_3); 6,49 (d, 1 H, J 15,6 Hz, H- α); 6,91 (d, 2 H, J 8,9 Hz, H-3'',5''); 7,11 (ddd, 1 H, J 8,0; 7,6 e 1,2 Hz, H-5'); 7,51-7,60 (m, 3 H, H-4', H-2'',6''); 7,70 (d, 1 H, J 15,6 Hz, H- β); 7,91 (dd, 1 H, J 8,0 e 1,6 Hz, H-6'); 8,91 (dd, 1 H, J 8,5 e 1,2 Hz, H-3'); 11,98 (s, 1 H, NH);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 28,6 (2- CH_3); 55,3 (4''- OCH_3); 114,2 (C-3'',5''); 119,5 (C- α); 120,8 (C-3'); 121,6 (C-1'); 122,2 (C-5'); 127,3 (C-1''); 129,6 (C-2'',6''); 131,7 (C-6'); 135,1 (C-4'); 141,4 (C-2'); 141,8 (C- β); 161,1 (C-4''); 165,2 (C=O); 202,9 (C-1);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 296 ([M+H] $^+$, 100); 318 ([M+Na] $^+$, 52); 591 ([2M+H] $^+$, 6); 613 ([2M+Na] $^+$, 32);

Microanálise elementar: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (295,3): C 73,20% ; H 5,80%; N 4,74%; encontrado: C 72,90%; H 5,96%; N 4,92%.

(E)-N-(2-Acetilfenil)-3-(4-clorofenil)acrilamida (38c); (3,2 g; 65%); **aspeto**: cristais amarelados; **p.f.**= 151-152°C;



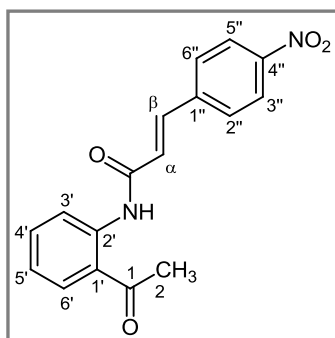
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,71 (3H, s, 2- CH_3); 6,60 (d, 1H, J 15,6 Hz, H- α); 7,16 (ddd, 1H, J 7,7; 7,5 e 1,2 Hz, H-5'); 7,38 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,52 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2'',6''); 7,62 (ddd, 1H, J 8,1; 7,5 e 1,4 Hz, H-4'); 7,67 (d, 1H, J 15,6 Hz, H- β); 7,82 (dd, 1H, J 7,7 e 1,4 Hz, H-6'); 8,90 (dd, 1H, J 8,1 e 1,2 Hz, H-3'); 12,06 (s, 1H, NH);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 28,6 (2- CH_3); 120,9 (C-3'); 121,8 (C-1'); 122,5 (C-5'); 122,6 (C- α); 129,1 (C-2'',6''); 129,2 (C-3'',5''); 131,7 (C-6'); 133,2 (C-1''); 135,3 (C-4'); 135,8 (C-4''); 140,8 (C- β); 141,2 (C-2'); 164,6 (C=O); 203,1 (C-1);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 300 ([M+H] $^+$, 40); 322 ([M+Na] $^+$, 100); 621 ([2M+Na] $^+$, 8);

Microanálise elementar: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (299,8): C 68,12%; H 4,71%; N 4,67%; encontrado: C 68,53%; H 4,97%; N 4,80%.

(*E*)-*N*-(2-Acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)acrilamida (38d); (2,3 g; 46%); **aspeto**: cristais amarelos; **p.f.**= 186-188°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,72 (s, 3H, 2- CH_3); 6,75 (d, 1H, J 15,9 Hz, H- α); 7,19 (ddd, 1H, J 7,8; 7,7 e 1,1 Hz, H-5'); 7,63 (ddd, 1H, J 8,2; 7,7 e 1,7 Hz, H-4'); 7,74 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-2'',6''); 7,78 (d, 1H, J 15,9 Hz, H- β); 7,96 (dd, 1H, J 7,8 e 1,7 Hz, H-6'); 8,27 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-3'',5''); 8,90 (dd, 1H, J 8,2 e 1,1 Hz, H-3'); 12,20 (s, 1H, N-H);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 28,7 (2- CH_3); 121,0 (C-3'); 121,8 (C-1'); 122,9 (C-5'); 124,2 (C-3'',5''); 126,3 (C- α); 128,6 (C-2'',6''); 131,8 (C-6'); 135,4 (C-4'); 139,4 (C- β); 140,9 (C-1'' e C-2'); 148,3 (C-4'); 163,7 (C=O); 203,3 (C-1);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 68); 333 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100);

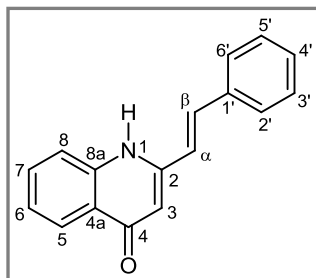
Microanálise elementar: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (310,3): C 65,80%; H 4,55%; N 9,03%; encontrado: C 65,51%; H 4,69%; N 9,12%.

2.2. Síntese de (*E*)-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

Condições de aquecimento clássico: A uma solução de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamida devidamente substituída **38a-c** (0,75 mmol) em THF seco (15 mL) foi adicionado *tert*-butoxido de potássio (101,61 mg; 0,91 mmol). A mistura reacional foi mantida em refluxo (80°C) e sob atmosfera de nitrogénio durante 4 h. Após este período verteu-se sobre água (100 mL) e gelo (50 g) e acidificou-se com HCl diluído até pH 6. O sólido obtido foi filtrado e recristalizado numa mistura de diclorometano/éter de petróleo, tendo-se obtido as (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** em bons rendimentos (**1a**: 157,5 mg; 85%; **1b**: 170,4 mg; 82%; **1c**: 158,2 mg; 76%) na forma de sólidos bege.

Sob irradiação com micro-ondas: A uma solução de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamida apropriada **38a-c** (1,32 mmol) em *tert*-butanol (10 mL) adicionou-se hidróxido de sódio (263,20 mg; 6,55 mmol). A mistura reacional foi irradiada com micro-ondas em vasos de alta pressão durante 18 min. (8 min. para atingir 120°C e 10 min. a 120°C). Após este período verteu-se sobre água (100 mL) e gelo (50 g) e acidificou-se com HCl diluído até pH 5-6. O sólido obtido foi filtrado e recristalizado numa mistura de diclorometano/éter de petróleo. Tendo-se obtido as (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **1a-c** (**1a**: 256,6 mg; 77%; **1b**: 285,2 mg; 78%; **1c**: 307,9 mg; 83%) na forma de sólidos bege.

(E)-2-Estirilquinolin-4(1H)-ona (1a); aspeto: sólido bege; p.f.= 309-310°C;



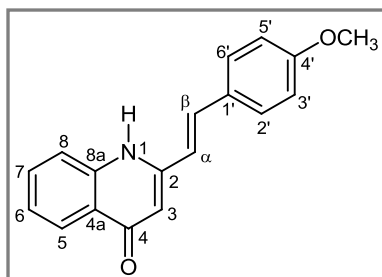
RMN de ^1H (300,13 MHz; DMSO- d_6): δ = 6,38 (s, 1H, H-3); 7,14 (d, 1H, J 16,6 Hz, H- α); 7,29-7,35 (m, 1H, H-6), 7,40-7,50 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,64-7,70 (m, 5H, H-7, H-8, H- β , H-2',6'); 8,06 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-5); 11,61 (br-s, 1H, NH);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; DMSO- d_6): δ = 107,5 (C-3); 118,3 (C-8); 122,3 (C- α); 123,2 (C-6); 124,8 (C-5); 125,2 (C-4a); 127,4 (C-2',6'); 129,1 (C-3',5'); 129,4 (C-4'); 132,1 (C-7); 135,0 (C- β); 135,5 (C-1'); 140,3 (C-8a); 147,1 (C-2); 177,2 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 248 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR/EI $^+$ m/z : Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$: 247,0997; encontrado: 247,1008.

(E)-2-(4-Metoxiestiril)quinolin-4(1H)-ona (1b); aspeto: sólido bege; p.f.= 222-223°C;



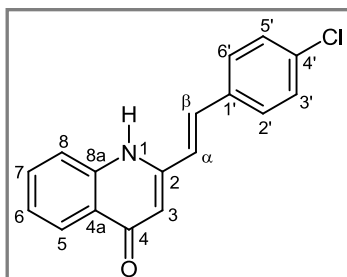
RMN de ^1H (300,13 MHz; DMSO- d_6): δ = 3,81 (s, 3H, 4'- OCH_3); 6,32 (s, 1H, H-3); 6,98 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- α); 7,03 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3',5'); 7,27-7,32 (m, 1H, H-6); 7,59-7,66 (m, 5H, H-7, H-8, H- β , H-2',6'); 8,05 (d, 1H, J 8,1 Hz, H-5); 11,52 (br-s, 1H, NH);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; DMSO- d_6): δ = 55,3 (4'- OCH_3); 106,9 (C-3); 114,5 (C-3',5'); 118,2 (C-8); 119,6 (C- α); 122,9 (C-6); 124,7 (C-5); 125,1 (C-4a); 128,2 (C-1'); 128,9 (C-2',6'); 131,8 (C-7); 134,6 (C- β); 140,2 (C-8a); 147,4 (C-2); 160,2 (C-4'); 176,9 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 278 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 577 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 4);

Microanálise elementar: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (277,3): C 77,96%; H 5,45%; N 5,05%; encontrado: C 77,90%; H 5,96%; N 4,92%.

(E)-2-(4-Cloroestiril)quinolin-4(1H)-ona (1c); aspeto: sólido bege; p.f.(p.d.)= 324-325°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; DMSO- d_6): δ = 6,37 (s, 1H, H-3); 7,16 (d, 1H, J 16,6 Hz, H- α); 7,29-7,34 (m, 1H, H-6); 7,53 (d, 2H, J 8,4 Hz, H-3',5'); 7,63-7,71 (m, 5H, H- β , H-7, H-8, H-2',6'); 8,06 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-5); 11,59 (br-s, 1H, NH);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; DMSO- d_6): δ = 107,6 (C-3); 117,7 (C-8); 123,1 (C-6 e C- α); 124,7 (C-5); 125,1 (C-4a); 129,0 (C-

2',6'); 129,1 (C-3',5'); 132,0 (C-7); 133,5 (C-β); 133,7 (C-2); 134,5 (C-1'); 137,5 (C-8a); 140,2 (C-4'); 177,0 (C-4);

EM/ESI⁺ m/z (%): 282 ([M+H]⁺, 100);

Microanálise elementar: Calculado para C₁₇H₁₂ClNO (281,7): C 72,47%; H 4,29%; N 4,97%; encontrado: C 72,88%; H 4,18%; N 5,33%.

2.3. Síntese de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

2.3.1. Síntese de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas através da transformação de derivados de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

Condições de aquecimento clássico: A uma solução de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona adequadamente substituída **1a-c** (0,20 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (25 mL), adicionou-se hidreto de sódio (5,0 mg; 0,20 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação e à temperatura ambiente durante 30 min. Após este período adicionou-se um excesso de iodeto de metilo (0,25 mL; 4,04 mmol) e a mistura manteve-se em agitação durante mais 5 h. Após este período, verteu-se sobre água (50 mL), gelo (20 g) e trietilamina (56,3 µL; 4,04 mmol) e foi acidificada com HCl diluído até pH 6. O sólido amarelo obtido foi filtrado, retomado em clorofórmio e purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando uma mistura 3:1 de diclorometano:acetona como eluente. Dois compostos foram isolados, um com valor de *R_f* maior que foi identificado como sendo o produto secundário, as (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolininas **41a-c** (**41a**: 8,4 mg; 16%; **41b**: 9,9 mg; 17%; **41c**: 10,7 mg; 18%) e outro com menor valor de *R_f* que foi identificado como sendo as (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** (**39a**: 28,7 mg; 55%; **39b**: 30,9 mg; 53%; **39c**: 27,7 mg; 47%).

Sob irradiação com micro-ondas: A uma solução da (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-ona adequadamente substituída **1a,b** (0,30 mmol) em THF seco (35 mL) foi adicionado hidreto de sódio (14,50 mg; 0,60 mmol) e a mistura foi irradiada com micro-ondas em vasos fechados de alta pressão durante 30 min. a 25°C. Após este período, um excesso de iodeto de metilo (0,38 mL; 6,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi irradiada durante 1 h a 50°C. Seguidamente, verteu-se sobre água (50 mL), gelo (20 g) e trietilamina (0,84 mL; 6,0 mmol) e a solução foi acidificada com HCl diluído até pH 6. O sólido amarelo obtido foi filtrado, retomado em clorofórmio e purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando uma mistura 3:1 de diclorometano:acetona como eluente. Dois compostos foram isolados, um com menor valor de *R_f*, que foi identificado com sendo as

(*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a,b** (**39a**: 39,2 mg; 50%; **39b**: 45,4 mg; 52%) e outro com maior valor de R_f foi identificado como sendo as (*E*)-2-estiril-4-metoxiquinolinas **41a,b** (**41a**: 14,1 mg; 18%; **41b**: 11,4 mg; 13%). Na síntese da (*E*)-1-metil-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**39c**) a irradiação ocorreu durante 1 h a 110°C. Após a purificação da mistura reacional foram obtidos o composto **39c** (42,5 mg; 48%) e **41c** como produto secundário (14,2 mg; 16%).

2.3.2. Síntese de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas através da transformação de derivados de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas

Condições de aquecimento clássico: A uma solução da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamida adequadamente substituída **38a-c** (1,89 mmol) em THF seco (30 mL) foi adicionado hidreto de sódio (68,0 mg; 2,84 mmol). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 30 min. e após este período foi adicionado um excesso de iodeto de metilo (0,18 mL; 2,84 mmol). Após algum tempo de reação (8 h para o derivado **a** e 16 h para os derivados **b,c**) adicionou-se hidreto de sódio (45,4 mg; 1,89 mmol) e a mistura reacional manteve-se em agitação durante um total de 24 h. Após este período, verteu-se sobre água (50 mL), gelo (20 g) e trietilamina (39,0 µL; 2,84 mmol) e depois de estar sob agitação durante 30 min., a mistura foi acidificada com HCl diluído até pH 6. O sólido amarelo obtido foi filtrado, retomado em acetato de etilo e lavado com água (3 x 100 mL), seco com sulfato de sódio anidro e evaporado à secura. A mistura reacional foi purificada por TLC preparativa usando como eluente uma mistura de 3:2 de acetato de etilo:éter de petróleo. O produto desejado, as (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** foram obtidas como produto principal (**39a**: 286,1 mg; 68%; **39b**: 363,0 mg; 66%; **39c**: 479,5 mg; 86%) e correspondem ao composto com menor valor de R_f . O composto com valor de R_f superior foi identificado como sendo as (*E*)-2-estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **40a-c** (**40a**: vestígios; **40b**: 11,5 mg; 2%; **40c**: 23,4 mg; 4%). Em alguns casos também foi recuperado algum reagente de partida (**38b**: 133,8 mg; 24%; **38c**: 45,2 mg; 8%).

Sob irradiação com micro-ondas: A uma solução de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamida adequadamente substituída **38a-c** (0,38 mmol) em THF seco (10 mL) adicionou-se hidreto de sódio (14,0 mg; 0,57 mmol) e irradiou-se a mistura com micro-ondas num vaso fechado de alta pressão durante 30 min. a 25°C. Após este período adicionou-se um excesso de iodeto de metilo (48,0 µL; 0,76 mmol) e a mistura reacional

continuou em agitação, a ser irradiada a 50°C durante 1 h. Após este período, verteu-se sobre água (30 mL), gelo (20g) e trietilamina (10,5 µL; 0,76 mmol) e acidificou-se com HCl diluído a pH 6. O sólido obtido foi filtrado, retomado em acetato de etilo, lavado com água (3 x 100 mL), seco em sulfato de sódio anidro e concentrado. A mistura reacional foi purificada por TLC preparativa usando como eluente uma mistura 3:2 de acetato de etilo:éter de petróleo. As (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **39a-c** foram obtidas como composto principal e com menor valor de R_f (**39a**: 66,5 mg; 67%; **39b**: 25,4 mg; 23%; **39c**: 23,5 mg; 21%) e o com valor superior de R_f , foram identificados como sendo os compostos **40a-c** (**40a**: 18,8 mg; 18%; **40b**: vestígios; **40c**: 8,2 mg; 7%). Em alguns casos foi recuperado algum reagente de partida (**38b**: 9,0 mg; 8%) e foram encontrados vestígios das (*E*)-*N*-(2-fenilacetil)-3-*aril-N*-metilacrilamidas **46a,c**.

2.3.3. Síntese da (*E*)-1-metil-2-(4-nitroestiril)quinolin-4(1*H*)-ona através da transformação da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)acrilamida

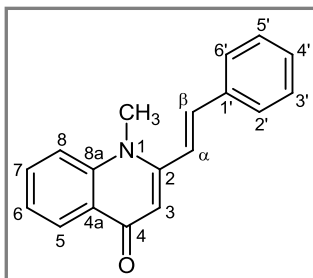
2.3.3.1. Síntese da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-*N*-metil-3-(4-nitrofenil)acrilamida

A uma solução de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)acrilamida (**38d**) (117,9 mg; 0,38 mmol) em DMF seca (10 mL) adicionou-se *tert*-butóxido de potássio (127,9 mg; 1,14 mmol) e sulfato de dimetilo (108,0 µL; 1,14 mmol) e a mistura manteve-se em agitação magnética à temperatura ambiente, durante 24 h. Após este período, verteu-se sobre água (20 mL) e hidróxido de sódio e neutralizou-se com uma solução diluída de HCl. A fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL), concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel usando como eluente o diclorometano. O composto **46d** foi obtido (**46d**: 57,9 mg; 47%), sem recristalização, na forma de um sólido alaranjado.

2.3.3.2. Síntese da (*E*)-1-metil-2-(4-nitroestiril)quinolin-4(1*H*)-ona a partir da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-*N*-metil-3-(4-nitrofenil)acrilamida

O procedimento de ciclização usado foi o mesmo utilizado para converter as (*E*)-2-*N*-(acetilfenil)-3-*aril*acrilamidas **38a-c** nas (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**1a-c**), utilizando como reagente de partida a (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-*N*-metil-3-(4-nitrofenil)acrilamida (**46d**) (50,0 mg; 0,15 mmol). A (*E*)-1-metil-2-(4-nitroestiril)quinolin-4(1*H*)-ona (**39d**) foi obtida (**39d**: 17,5 mg; 37%) sob a forma de um sólido laranja acastanhado.

(E)-2-Estiril-1-metilquinolin-4(1H)-ona (39a); **aspeto:** sólido amarelo claro; **p.f.=** 182–183°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,83 (s, 3H, NCH_3); 6,54 (s, 1H, H-3); 7,09 (d, 1H, J 15,8 Hz, H- α); 7,20 (d, 1H, J 15,8 Hz, H- β); 7,38-7,46 (m, 4H, H-6, H-3', 5', 4'); 7,51-7,56 (m, 3H, H-8, H-2', 6'); 7,70 (ddd, 1H, J 7,9; 7,0 e 1,6 Hz, H-7); 8,47 (dd, 1H, J 8,0 e 1,6 Hz, H-5);

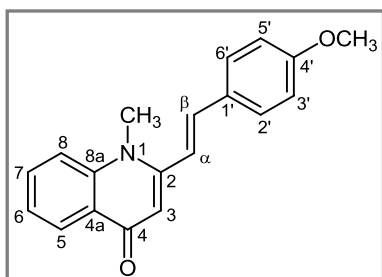
RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 35,7 (NCH_3); 109,7 (C-3);

115,4 (C-8); 121,7 (C- α); 123,5 (C-6); 126,7 (C-5); 126,9 (C-4a); 127,3 (C-2', 6'); 129,0 (C-3', 5'); 129,5 (C-4'); 132,3 (C-7); 135,4 (C-1'); 138,0 (C- β); 141,7 (C-8a); 151,8 (C-2); 178,0 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 262 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

Microanálise elementar: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}$ (261,3): C 82,73%; H 5,79%; N 5,36%; encontrado: C 82,61%; H 5,90%; N 5,15%.

(E)-1-Metil-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1H)-ona (39b); **aspeto:** sólido amarelo claro; **p.f.=** 164-165°C;



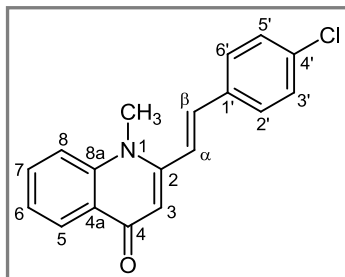
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,82 (s, 3H, NCH_3); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 6,53 (s, 1H, H-3); 6,94 (d, 2H, J 8,8 Hz; H-3', 5'); 6,95 (d, 1H, J 15,7 Hz, H- α); 7,14 (d, 1H, J 15,7 Hz, H- β); 7,38 (ddd, 1H, J 7,6; 7,2 e 0,8 Hz, H-6); 7,46-7,52 (m, 1H, H-8); 7,49 (d, 2H, J 8,8 Hz; H-2', 6'); 7,67 (ddd, 1H, J 7,8; 7,2 e 1,6 Hz, H-7); 8,46 (dd, 1H, J 7,6 e 1,6 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 35,7 (NCH_3); 55,4 (OCH_3); 109,3 (C-3); 114,4 (C-3', 5'); 115,4 (C-8); 119,2 (C- α); 123,3 (C-6); 126,6 (C-5); 126,9 (C-4a); 128,1 (C-1'); 128,8 (C-2', 6'); 132,1 (C-7); 137,6 (C- β); 141,7 (C-8a); 152,2 (C-2); 160,7 (C-4'); 178,0 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 292 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR/EI $^+$ m/z : Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 291,1259; encontrado: 291,1245.

(E)-2-(4-Cloroestiril)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (39c); **aspeto:** sólido amarelo claro; **p.f.** = 204-205°C;



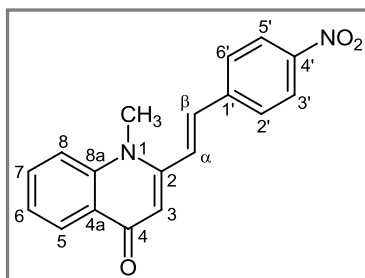
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,83 (s, 3H, NCH_3); 6,53 (s, 1H, H-3); 7,07 (d, 1H J 15,8 Hz, H- α); 7,15 (d, 1H, J 15,8 Hz, H- β); 7,38-7,54 (m, 6H, H-6, H-8, H-2',6', H-3',5'); 7,70 (ddd, 1H, J 7,8; 7,0 e 1,5 Hz, H-7); 8,45 (dd, 1H, J 8,0 e 1,5 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 35,8 (NCH_3); 109,7 (C-3); 115,5 (C-8); 122,3 (C- α); 123,6 (C-6); 126,7 (C-5); 126,9 (C-4a); 128,5 (C-2',6'); 129,2 (C-3',5'); 132,4 (C-7); 133,8 (C-1'); 135,3 (C-4'); 136,6 (C- β); 141,7 (C-8a); 151,5 (C-2); 178,0 (C-4);

ESI $^+$ -MS m/z (%): 296 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR/EI $^+$ m/z : Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: 295,0764; encontrado: 295,0776.

(E)-1-Metil-2-(4-nitroestiril)quinolin-4(1H)-ona (39d); (17,5 mg; 37%); **aspeto:** sólido laranja acastanhado;

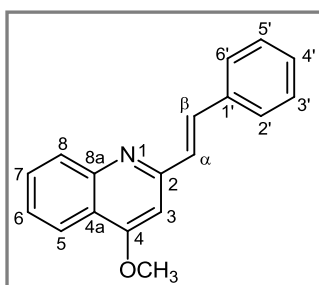


RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,86 (s, 3H, NCH_3); 6,54 (s, 1H, H-3); 7,25 (AB, 2H, J 15,9 Hz, H- α , β); 7,43 (ddd, 1H, J 7,8; 7,3 e 0,7 Hz, H-6); 7,55 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-8); 7,70 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2',6'); 7,70-7,76 (m, 1H, H-7); 8,30 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3',5'), 8,48 (dd, 1H, J 7,8 e 1,5 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 35,9 (NCH_3); 110,2 (C-3); 115,4 (C-8); 123,8 (C-6); 124,3 (C-3',5'); 126,2 (C- α); 126,8 (C-5); 126,9 (C-4a); 127,9 (C-2',6'); 132,6 (C-7); 135,3 (C- β); 141,5 (C-1'); 141,7 (C-8a); 147,8 (C-4'); 150,5 (C-2); 178,1 (C-4);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 307,1083; encontrado: 307,1073.

(E)-2-Estiril-4-metoxiquinolina (41a); **aspeto:** sólido amarelo; **p.f.** = 127-128°C;



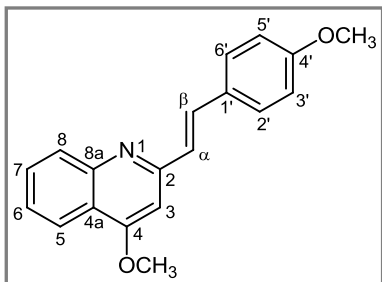
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 4,12 (s, 3H, OCH_3); 7,00 (s, 1H, H-3); 7,30-7,41 (m, 4H, H- α , H-3',4',5'); 7,46 (ddd, 1H, J 8,2; 8,0 e 1,1 Hz, H-6); 7,63-7,72 (m, 2H, H-7, H- β); 7,65 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2',6'); 8,02 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-8); 8,16 (dd, 1H, J 8,2 e 1,1 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 55,6 (OCH_3); 97,8 (C-3);

120,7 (C-4a); 121,7 (C-5); 125,3 (C-6); 127,2 (C-2',6'); 128,6 (C-4' e C-8); 128,8 (C-3',5'); 129,5 (C- α); 130,1 (C-7); 134,1 (C- β); 136,5 (C-1'); 149,0 (C-8a); 157,0 (C-2); 162,5 (C-4);
EM/ESI⁺ m/z (%): 262 ([M+H]⁺, 100);

EMAR/EI⁺ m/z: Calculado para C₁₈H₁₅NO: 261,1154; encontrado: 261,1154.

(E)-4-Metoxi-2-(4-metoxiestiril)quinolina (41b); **aspeto**: sólido amarelo; **p.f.**= 134-135°C;



RMN de ¹H (300,13 MHz; CDCl₃): δ = 3,85 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,12 (s, 3H, 4-OCH₃); 6,94 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3',5'); 6,98 (s, 1H, H-3); 7,24 (d, 1H, *J* 15,1 Hz, H- α); 7,45 (ddd, 1H, *J* 7,7; 7,6 e 1,1 Hz, H-6); 7,59 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2',6'); 7,63 (d, 1H, *J* 15,1 Hz, H- β); 7,68 (ddd, 1H, *J* 8,0; 7,7 e 1,4 Hz, H-7); 8,00 (d, 1H, *J* 8,0 Hz, H-8); 8,14 (dd,

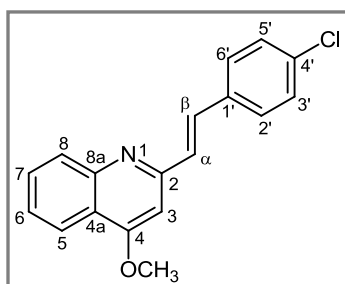
1H, *J* 7,6 e 1,4 Hz, H-5);

RMN de ¹³C (75,47 MHz; CDCl₃): δ = 55,3 (4'-OCH₃); 55,6 (4-OCH₃); 97,6 (C-3); 114,2 (C-3',5'); 120,6 (C-4a); 121,6 (C-5); 125,1 (C-6); 127,3 (C- α); 128,5 (C-8); 128,6 (C-2',6'); 128,2 (C-1'); 130,7 (C-7); 133,7 (C- β); 149,0 (C-8a); 157,4 (C-2); 160,1 (C-4'); 162,4 (C-4);

EM/ESI⁺ m/z (%): 292 ([M+H]⁺, 100);

EMAR/EI⁺ m/z: Calculado para [C₁₉H₁₇NO₂ + H]⁺: 292,1338; encontrado: 292,1332.

(E)-2-(4-Cloroestiril)-4-metoxiquinolina (41c); **aspeto**: sólido amarelo; **p.f.**= 133-134°C;



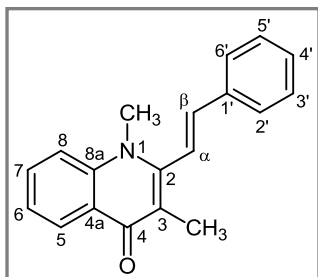
RMN de ¹H (300,13 MHz; CDCl₃): δ = 4,14 (s, 3H, OCH₃); 7,00 (s, 1H, H-3); 7,36 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H- α); 7,41 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-3',5'); 7,51 (ddd, 1H, *J* 8,0; 6,8 e 1,1 Hz, H-6); 7,60 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2',6'); 7,66 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H- β); 7,74 (ddd, 1H, *J* 8,0; 6,8 e 1,3 Hz, H-7); 8,06 (d, 1H, *J* 8,0 Hz, H-8); 8,20 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,3 Hz, H-5);

RMN de ¹³C (75,47 MHz; CDCl₃): δ = 55,6 (OCH₃); 98,0 (C-3); 120,7 (C-4a); 121,7 (C-5); 125,4 (C-6); 128,3 (C-3',5'); 128,6 (C-8); 129,0 (C-2',6'); 130,0 (C- α); 130,1 (C-7); 132,6 (C- β); 134,2 (C-4'); 135,0 (C-1'); 149,0 (C-8a); 156,6 (C-2); 162,5 (C-4);

EM/ESI⁺ m/z (%): 296 ([M+H]⁺, 100);

EMAR/EI⁺ m/z: Calculado para C₁₈H₁₄ClNO: 295,0764; encontrado: 295,0776.

(E)-2-Estiril-1,3-dimetilquinolin-4(1H)-ona (40a); aspeto: sólido beje; p.f.= 189-190°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,24 (s, 3H, 3- CH_3); 3,84 (s, 3H, NCH_3); 6,79 (d, 1H, J 16,7 Hz, H- β); 7,00 (d, 1H, J 16,7 Hz, H- α); 7,36-7,58 (m, 7H, H-6, H-8, H-2', 3', 4', 5', 6'); 7,67 (ddd, 1H, J 7,9; 7,4 e 1,6 Hz, H-7); 8,52 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-5);

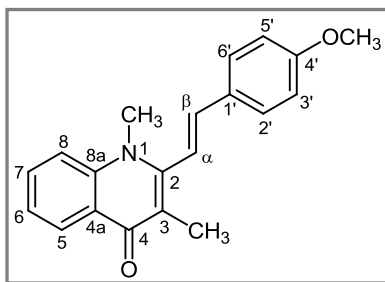
RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 13,4 (3- CH_3); 36,8 (NCH_3); 115,3 (C-8); 117,8 (C-3); 121,4 (C- α); 123,0 (C-6);

124,8 (C-4a); 126,9 (C-2', 6' e C-5); 129,0 (C-3', 5'); 129,2 (C-4'); 131,8 (C-7); 135,4 (C-1'); 138,8 (C- β); 141,0 (C-8a); 148,1 (C-2); 177,6 (C-4);

MS/ESI $^+$ m/z (%): 276 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR/ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{H}]^+$: 276,1383; encontrado: 276,1370.

(E)-1,3-Dimetil-2-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1H)-ona (40b); aspeto: sólido beje; p.f.= 165-166°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,23 (s, 3H, 3- CH_3); 3,83 (s, 3H, NCH_3); 3,87 (s, 3H, 4'- OCH_3); 6,72 (d, 1H, J 16,7 Hz, H- β); 6,85 (d, 1H, J 16,7 Hz, H- α); 6,96 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3', 5'); 7,36 (dd, 1H, J 7,9 e 7,5 Hz, H-6); 7,47-7,52 (m, 1H, H-8); 7,50 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2', 6'); 7,65 (ddd, 1H, J 7,5; 6,9 e 1,6 Hz, H-7); 8,51 (dd, 1H, J 7,9 e

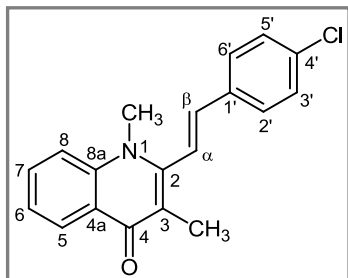
1,6 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 13,4 (3- CH_3); 36,8 (NCH_3); 55,4 (4'- OCH_3); 114,4 (C-3', 5'); 115,3 (C-8); 117,8 (C-3); 119,1 (C- α); 122,9 (C-6); 124,8 (C-4a); 126,9 (C-5); 128,1 (C-1'); 128,2 (C-2', 6'); 131,7 (C-7); 138,3 (C- β); 141,1 (C-8a); 148,5 (C-2); 160,5 (C-4'); 177,6 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 306 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: 306,1489; encontrado: 306,1489.

(E)-2-(4-Cloroestiril)-1,3-dimetilquinolin-4(1H)-ona (40c); aspeto: sólido beje; p.f.= 209-210°C;



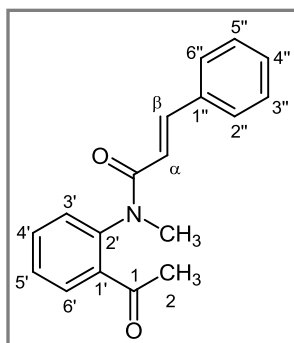
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,22 (s, 3H, 3- CH_3); 3,81 (s, 3H, NCH_3); 6,74 (d, 1H, J 16,5 Hz, H- β); 6,85 (d, 1H, J 16,5 Hz, H- α); 7,34-7,38 (m, 1H, H-6); 7,40 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3',5'); 7,47-7,51 (m, 1H, H-8); 7,49 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2',6'); 7,66 (ddd, 1H, J 7,8; 7,0 e 1,6 Hz, H-7); 8,51 (dd, 1H, J 8,0 e 1,6 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 13,4 (3- CH_3); 36,8 (NCH_3); 115,2 (C-8); 117,8 (C-3); 122,0 (C- α); 123,0 (C-6); 124,8 (C-4a); 126,9 (C-5); 128,0 (C-2',6'); 129,2 (C-3',5'); 131,8 (C-7); 133,8 (C-1'); 135,0 (C-4'); 137,5 (C- β); 141,0 (C-8a); 147,7 (C-2); 177,6 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 310 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO} + \text{H}]^+$: 310,0993; encontrado 310,0991.

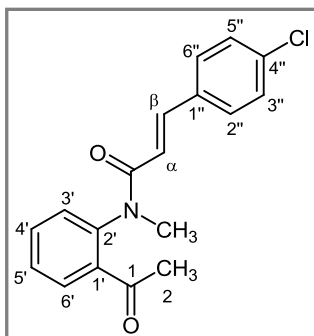
(E)-N-(2-Acetilfenil)-3-fenil-N-metilacrilamida (46a); (quantidade vestigial);



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,47 (s, 3H, 2- CH_3); 3,37 (s, 3H, NCH_3); 6,18 (d, 1H, J 15,5 Hz, H- α); 7,28-7,31 (m, 6H, H-3', H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,50 (dt, 1H, J 7,6 e 1,7 Hz, H-5'); 7,60 (dt, 1H, J 7,6 e 1,5 Hz, H-4'); 7,69 (d, 1H, J 15,5 Hz, H- β); 7,77 (dd, 1H, J 7,6 e 1,5 Hz, H-6'');

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 29,4 (2- CH_3); 37,7 (NCH_3); 117,8 (C- α); 127,8 (C-2'',6''); 128,4 (C-5'); 128,6 (C-3'',5''); 129,5 (C-4''); 129,6 (C-3'); 129,8 (C-6'); 132,9 (C-4'); 134,8 (C-1''); 137,6 (C-1'); 141,4 (C-2'); 142,6 (C- β); 165,9 (C=O); 199,3 (C-1);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 280 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 13), 302 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 318 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 21); 581 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 21).

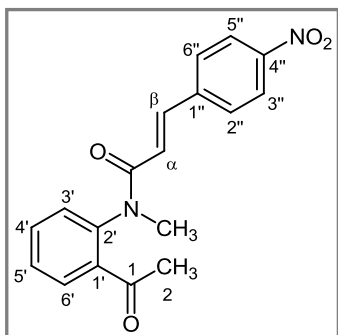
(E)-N-(2-Acetilfenil)-3-(4-clorofenil)-N-metilacrilamida (46c);

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,46 (s, 3H, 2- CH_3); 3,37 (s, 3H, NCH_3); 6,14 (d, 1H, J 15,5 Hz, H- α); 7,18-7,32 (m, 5H, H-3', H-2'',3'',5'',6''); 7,51 (dt, 1H, J 7,8 e 1,7 Hz, H-5'); 7,61 (dt, 1H, J 7,8 e 1,4 Hz, H-4'); 7,63 (d, 1H, J 15,5 Hz, H- β); 7,77 (dd, 1H, J 7,8 e 1,4 Hz, H-6');

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 29,4 (2- CH_3); 37,7 (NCH_3); 118,3 (C- α); 128,5 (C-5'), 128,9 (C-2'',6''); 129,0 (C-3'',5''); 129,4 (C-3'); 129,9 (C-6'); 133,0 (C-4'); 133,3 (C-1''); 135,4 (C-4''); 137,6 (C-1'); 141,2 (C- β); 141,3 (C-2'); 165,7 (C=O); 199,3 (C-1);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 314 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 7); 336 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

(E)-N-(2-Acetilfenil)-N-metil-3-(4-nitrofenil)acrilamida (46d); (57,9 mg; 47%); **aspeto:** sólido alaranjado; **p.f.** = 165°C-166°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,48 (s, 3H, 2- CH_3); 3,38 (s, 3H, NCH_3); 6,28 (d, 1H, J 15,5 Hz, H- α); 7,32 (dd, 1H, J 7,9 e 1,1 Hz, H-3'); 7,41 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,54 (ddd, 1H, J 7,5; 7,4 e 1,1 Hz, H-5'); 7,64 (ddd, 1H, J 7,9; 7,4 e 1,5 Hz, H-4'); 7,70 (d, 1H, J 15,5 Hz, H- β); 7,79 (dd, 1H, J 7,5 e 1,5 Hz, H-6'); 8,14 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5'');

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 29,4 (2- CH_3); 37,8 (NCH_3); 122,1 (C- α); 124,0 (C-3'',5''); 128,4 (C-2'',6''); 128,8 (C-5'); 129,5 (C-3'); 130,0 (C-6'); 133,2 (C-4'); 137,0 (C-1'); 139,7 (C- β); 141,1 (C-1''); 141,2 (C-2'); 144,5 (C-4''); 165,0 (C=O); 199,1 (C-1);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 325,1183; encontrado 325,1174.

2.4. Síntese de Acridin-9(10H)-onas

2.4.1. Reação de Diels-Alder entre (E)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1H)-onas e a N-metilmaleimida em tolueno, em condições de aquecimento clássico

A uma solução de (E)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1H)-ona devidamente substituída **39a-c** (0,096 mmol) em tolueno seco (5 mL), adicionou-se um excesso de N-metilmaleimida (32,0 mg; 0,29 mmol). A mistura reacional manteve-se em agitação a 120°C, sob atmosfera de nitrogénio e após 48 h de reação foi adicionado um excesso de

N-metilmaleimida (32,0 mg; 0,29 mmol). Após 72 h a mistura reacional foi concentrada, retomada em clorofórmio e purificada por TLC preparativa usando como eluente uma mistura de 5:1 de diclorometano:acetona. Os cicloadutos **42a-c** foram obtidos (**42a**: 18,6 mg; 52%; **42b**: 15,8 mg; 41%; **42c**: 13,3 mg; 34%) como sólidos amarelos e também foi recuperado algum reagente de partida (**39a**: 3,3 mg; 13%; **39b**: 4,2 mg; 15%; **39c**: 3,7 mg; 13%). Foram também encontrados vestígios dos adutos oxidados **43a-c**.

2.4.2. Reação de Diels-Alder entre (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e a *N*-metilmaleimida em 1,2,4-triclorobenzeno em condições de aquecimento clássico

A uma solução de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona devidamente substituída **39a-c** (0,096 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno seco (5 mL) adicionou-se *N*-metilmaleimida (64,0 mg; 0,58 mmol). A mistura reacional manteve-se em agitação a 250°C, sob atmosfera de nitrogénio e após 8 h de reação foi adicionado um excesso de *N*-metilmaleimida (32,0 mg; 0,29 mmol). Após 24 h a mistura reacional foi purificada por cromatografia de sílica gel usando como eluente o éter de petróleo para remover o 1,2,4-triclorobenzeno, seguido de acetona para remover os produtos da reação que foram purificados por TLC preparativa, usando como eluente uma mistura de 5:1 de diclorometano:acetona. Dois compostos foram recolhidos, os de menor valor de R_f foram identificados como sendo os adutos **42a-c** obtidos na forma de um sólido amarelo (**42a**: 8,2 mg; 25%; **42b**: 7,7 mg; 20%; **42c**: 5,1 mg; 13%) e os de maior valor de R_f foram identificados como sendo os adutos oxidados obtidos na forma de um sólido amarelo escuro (**43a**: 1,0 mg; 2%; **43b**: 1,2 mg; 3%; **43c**: 1,9 mg; 5%).

2.4.3. Reação de Diels-Alder entre (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e a *N*-metilmaleimida sob irradiação com micro-ondas

A uma solução de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona devidamente substituída **39a-c** (0,096 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno seco (10 mL) adicionou-se um excesso de *N*-metilmaleimida (63,9 mg; 0,58 mmol) e a mistura foi irradiada com micro-ondas a 150°C durante 1 h (2 min. de rampa até 150°C e 1 h a 150°C). A mistura reacional foi purificada por cromatografia de coluna usando como eluente o éter de petróleo para remover o 1,2,4-triclorobenzeno. Seguidamente, usou-se como eluente acetona para remover os produtos da reação que foram purificados por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de 5:1 de diclorometano:acetona. Os

adutos **42a-c** foram obtidos na forma de sólidos amarelos (**42a**: 12,1 mg; 34%; **42b**: 5,8 mg; 15%; **42c**: 3,9 mg; 13%). Foram também encontrados vestígios dos compostos **43a-c**.

2.4.4. Síntese da (3a*R**,4*R**,11b*R**)-4-fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3a*H*)-triona sob irradiação com micro-ondas em condições de ausência de solvente

Uma mistura de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**39a**) (25,0 mg; 0,096 mmol) com *N*-metilmaleimida (96 mg; 0,86 mmol) foi irradiada com micro-ondas, em vaso aberto, mantendo-se em agitação à potência de 800 W durante 1,5 h. Após este período, a mistura reacional foi retomada em clorofórmio e purificada por cromatografia preparativa em camada fina, usando como eluente uma mistura de 5:1 de diclorometano:acetona e o aduto **42a** foi obtido como sólido amarelo (**42a**: 17,9 mg; 50%).

2.4.5. Síntese de 4-aril-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-trionas a partir de (3a*R**,4*R**,11b*R**)-4-aril-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3a*H*)-trionas

A uma solução de aduto apropriado (**42a-c**) (0,067 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) adicionou-se um excesso de cloranil (82,6 mg; 0,336 mmol) e a mistura manteve-se em agitação a 80°C, durante 3 h e sob atmosfera de nitrogénio. Após este período, a mistura reacional foi vertida em clorofórmio (50 mL) e lavada com água (2 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado à secura. Os produtos obtidos foram recristalizados com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo. Os adutos **43a-c** foram obtidos (**43a**: 22,2 mg; 90%; **43b**: 23,7 mg; 89%; **43c**: 33,6 mg; 87%) na forma de sólidos amarelo escuro.

2.4.6. Síntese de acridin-9(10*H*)-onas a partir de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas em condições de aquecimento clássico

A uma solução de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona devidamente substituída (**39a-c**) (0,096 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno seco (15 mL) foi adicionado um excesso de *N*-metilmaleimida (63,9 mg; 0,58 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação a 180°C, sob atmosfera de nitrogénio. Um excesso de *N*-metilmaleimida (32,0 mg; 0,29

mmol) foi adicionada após 24 h de reação. Após o consumo total do reagente de partida (42-48 h), a mistura reacional foi purificada por cromatografia de sílica gel usando o éter de petróleo como eluente para remover o 1,2,4-triclorobenzeno, seguido de acetona para remover os produtos da reação. Estes foram purificados por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura 3:1 de acetato de etilo:éter de petróleo. Os produtos foram recristalizados com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo e as acridin-9(10*H*)-onas **43a-c** foram obtidas (**43a**: 17,7 mg; 50%; **43b**: 13,4 mg; 56%; **43c**: 17,4 mg; 45%) na forma de sólidos amarelo escuro.

2.4.7. Reação de Diels-Alder entre (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e a *N*-metilmaleimida usando o Sc(OTf)₃ como catalisador

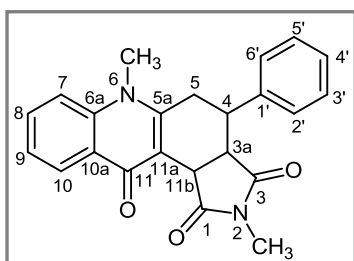
A uma solução de (*E*)-1-metil-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas devidamente substituídas **39a-c** (0,096 mmol) e *N*-metilmaleimida (32,0 mg; 0,29 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno seco (6 mL) adicionou-se Sc(OTf)₃ (1 mg; 1,92 x 10⁻² mmol). A mistura reacional manteve-se em agitação a 180°C, sob atmosfera de nitrogénio, e após 7 h de reação adicionou-se um excesso de *N*-metilmaleimida (32,0 mg; 0,29 mmol). Após o período de 24-27 h a reação foi terminada e a mistura reacional foi purificada por cromatografia de sílica gel usando como eluente o éter de petróleo para remover o 1,2,4-triclorobenzeno, seguido de acetona para remover os produtos da reação que foram purificados por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de 3:1 de acetato de etilo:éter de petróleo. Os produtos foram recristalizados com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo e as acridin-9(10*H*)-onas **43a-c** foram obtidas (**43a**: 14,8 mg; 42%; **43b**: 19,5 mg; 51%; **43c**: 13,9 mg; 36%) como sólidos amarelo escuro. Também foram encontrados vestígios dos compostos **42a-c** e foi recuperado reagente de partida **39a** (1,8 mg; 7%) e (**39c**) (4,7 mg; 16%).

2.4.8. Reação de Diels-Alder entre (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e a *N*-metilmaleimida usando AlCl₃ como catalisador

A uma mistura de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona apropriada **39a,b** (0,096 mmol) e *N*-metilmaleimida (32 mg; 0,287 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno seco (6 mL) adicionou-se AlCl₃ (12,8 mg; 0,096 mmol). A mistura reacional manteve-se sob agitação a 250°C, sob atmosfera de nitrogénio e após 7 h de reação adicionou-se um excesso de *N*-metilmaleimida (32 mg; 0,287 mmol). Após 24 h a mistura reacional foi vertida sobre água

e a fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL) e seca em sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado à secura e a mistura foi purificada por cromatografia de sílica gel usando éter de petróleo como eluente a fim de remover o 1,2,4-triclorobenzeno, seguido de acetona para remover os produtos da reação. Estes foram purificados por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura 3:1 de acetato de etilo:éter de petróleo e recristalizados numa mistura de diclorometano:éter de petróleo. Os compostos recolhidos foram identificados como sendo as acridin-9(10*H*)-onas **43a,b** (**43a**: 8,1 mg; 23 %; **43b**: 15,7 mg; 41 %) sob a forma de sólidos amarelo escuro.

(3a*R,4*R**,11b*R**)-4-Fenil-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3*aH*)-triona (42a); aspeto: sólido amarelo; p.f.= 283-284°C;**



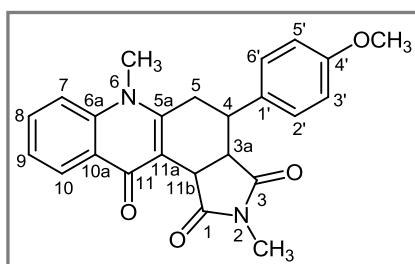
RMN de ¹H (300,13 MHz; CDCl₃): δ = 2,76 (s, 3H, 2-NCH₃); 3,04 (dd, 1H, *J* 16,2 e 10,0 Hz, H-5_{cis}); 3,24 (dd, 1H, *J* 16,2 e 3,6 Hz, H-5_{trans}); 3,41-3,55 (m, 2H, H-3a, H-4); 3,79 (s, 3H, 6-NCH₃); 5,01 (d, 1H, *J* 8,6 Hz, H-11b); 7,21-7,24 (m, 2H, H-3',5'); 7,30-7,35 (m, 3H, H-2',4',6'); 7,41 (ddd, 1H, *J* 7,8; 7,7 e 0,7 Hz, H-9); 7,51 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-7); 7,69 (ddd, 1H, *J* 8,2; 7,7 e 1,7 Hz, H-8); 8,56 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,7 Hz, H-10);

RMN de ¹³C (75,47 MHz; CDCl₃): δ = 24,6 (2-NCH₃); 30,2 (C-5); 34,6 (6-NCH₃); 39,1 (C-11b); 41,2 (C-4); 44,4 (C-3a); 112,6 (C-11a); 115,2 (C-7); 123,7 (C-9); 125,5 (C-10a); 127,4 (C-10); 127,6 (C-4'); 127,8 (C-2',6'); 128,5 (C-3',5'); 132,4 (C-8); 139,1 (C-1'); 141,3 (C-6a); 150,2 (C-5a); 175,78 e 175,82 e 176,3 (C-1, C-3 e C-11);

EM/ESI⁺ *m/z* (%): 373 ([M+H]⁺, 100); 395 ([M+Na]⁺, 16);

EMAR-EI⁺ *m/z*: Calculado para C₂₃H₂₀N₂O₃: 372,1474; encontrado: 372,1472.

(3a*R,4*R**,11b*R**)-2,6-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-4,5,6,11b-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3*aH*)-triona (42b); aspeto: sólido amarelo; p.f.= 192-193°C;**



RMN de ¹H (300,13 MHz; CDCl₃): δ = 2,77 (s, 3H, 2-NCH₃); 3,02 (dd, 1H, *J* 16,2 e 9,2 Hz, H-5_{cis}); 3,21 (dd, 1H, *J* 16,2 e 3,0 Hz, H-5_{trans}); 3,42-3,51 (m, 2H, H-3a, H-4); 3,78 (s, 3H, 6-NCH₃); 3,79 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,99 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-11b); 6,87 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3',5'); 7,13 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2',6'); 7,43 (t, 1H, *J* 7,8 Hz, H-

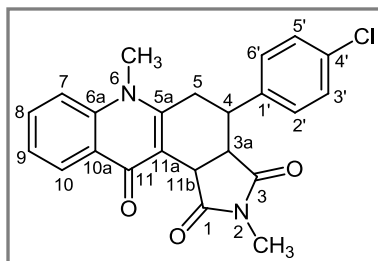
9); 7,51 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-7); 7,70 (ddd, 1H, J 8,3; 7,8 e 1,6 Hz, H-8); 8,57 (dd, 1H, J 7,8 e 1,6 Hz, H-10);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 24,7 (2- NCH_3); 30,7 (C-5); 34,6 (6- NCH_3); 39,1 (C-11b); 40,6 (C-4); 44,4 (C-3a); 55,2 (4'- OCH_3); 112,6 (C-11a); 113,9 (C-3',5'); 115,2 (C-7); 123,8 (C-9); 125,6 (C-10a); 127,5 (C-10); 128,9 (C-2',6'); 130,9 (C-1'); 132,4 (C-8); 141,3 (C-6a); 150,2 (C-5a); 158,9 (C-4'); 175,8 e 176,5 (C-11, C-1 e C-3);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 403 ([$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 100); 425 ([$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 40); 827 ([$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 10);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para [$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$: 403,1658; encontrado: 403,1652.

(3a*R,4*R**,11b*R**)-4-(4-Clorofenil)-2,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,3a*H*)-triona (42c);** **aspeto:** sólido amarelo; **p.f.(p.d.)=** 259-260°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,82 (s, 3H, 2- NCH_3); 3,00 (dd, 1H, J 16,2 e 10,6 Hz, H-5 $_{\text{cis}}$); 3,20 (dd, 1H, J 16,2 e 3,3 Hz, H-5 $_{\text{trans}}$); 3,37-4,43 (m, 1H, H-4); 3,49-3,54 (m, 1H, H-3a); 3,79 (s, 3H, 6- NCH_3); 5,06 (d, 1H, J 8,8 Hz, H-11b); 7,18 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3',5'); 7,33 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2',6'); 7,43 (t, 1H, J 7,8 Hz, H-9); 7,51 (d, 1H, J

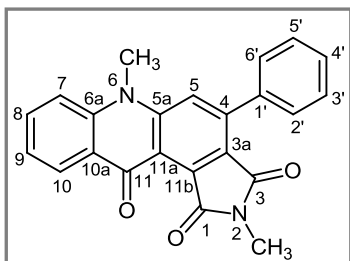
8,2 Hz, H-7); 7,70 (ddd, 1H, J 8,2; 7,8 e 1,6 Hz, H-8); 8,57 (dd, 1H, J 7,8 e 1,6 Hz, H-10);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 24,8 (2- NCH_3); 30,0 (C-5); 34,6 (6- NCH_3); 39,1 (C-11b); 40,9 (C-4); 44,3 (C-3a); 112,6 (C-11a); 115,2 (C-7); 123,8 (C-9); 125,6 (C-10a); 127,5 (C-10); 128,7 (C-2',6'); 129,2 (C-3',5'); 132,5 (C-8); 133,4 (C-4'); 137,6 (C-1'); 141,3 (C-6a); 149,8 (C-5a); 175,5 (C-11); 175,8 e 176,1 (C-1 e C-3);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 407 ([$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 100); 429 ([$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 14);

EMAR-EI $^+$ m/z : Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 406,1084; encontrado: 406,1090.

4-Fenil-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridina-1,3,11(2*H*,6*H*)-triona (43a); **aspeto:** sólido amarelo escuro; **p.f.(d.p.) =** 353-354°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,18 (s, 3H, 2- NCH_3); 3,96 (s, 3H, 6- NCH_3); 7,38 (dd, 1H, J 7,9 e 7,6 Hz, H-9); 7,51-7,54 (m, 3H, H-7, H-3',5'); 7,57-7,61 (m, 3H, H-2',4',6'); 7,63 (s, 1H, H-5); 7,77 (ddd, 1H, J 7,8; 7,6 e 1,6 Hz, H-8); 8,56 (dd, 1H, J 7,9 e 1,6 Hz, H-10);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 24,3 (2- NCH_3); 35,4 (6- NCH_3); 114,8 (C-7); 118,9 (C-11a); 121,5 (C-5); 122,8 (C-9); 123,5 (C-3a); 125,0 (C-10a); 128,1 (C-3',5'); 128,3 (C-10); 129,1 (C-4'); 129,3 (C-2',6'); 134,2 (C-8); 134,9 (C-11b);

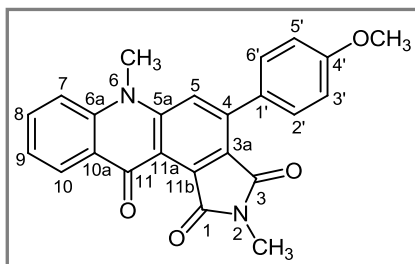
136,5 (C-1'); 142,1 (C-6a); 143,8 (C-4); 146,7 (C-5a); 165,2 e 166,9 (C-1 e C-3); 176,2 (C-11);

EM/ESI⁺ m/z (%): 369 ([M+H]⁺, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z: Calculado para [C₂₃H₁₆N₂O₃ + H]⁺: 369,1239; encontrado: 369,1234.

2,6-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,6H)-triona (43b);

aspeto: sólido amarelo escuro; **p.f. (p.d.)**= 310-311°C;



RMN de ¹H (300,13 MHz; CDCl₃): δ = 3,17 (s, 3H, 2-NCH₃); 3,90 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,94 (s, 3H, 6-NCH₃); 7,05 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3',5'); 7,36 (dd, 1H, J 8,0 e 7,5 Hz, H-9); 7,51-7,61 (m, 3H, H-7, H-2',6'); 7,59 (s, 1H, H-5); 7,75 (ddd, 1H, J 7,8; 7,5 e 1,6 Hz, H-8); 8,54 (dd, 1H, J 8,0 e 1,6 Hz, H-10);

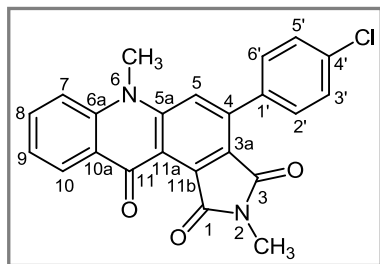
RMN de ¹³C (75,47 MHz; CDCl₃): δ = 24,2 (2-NCH₃); 35,4 (6-NCH₃); 55,4 (4'-OCH₃); 113,6 (C-3',5'); 114,8 (C-7); 118,6 (C-11a); 121,2 (C-5); 122,8 (C-9); 123,1 (C3a); 125,0 (C-10a); 128,3 (C-10); 128,6 (C-1'); 130,8 (C-2',6'); 134,1 (C-8); 134,9 (C-11b); 142,1 (C-6a); 143,6 (C-4); 146,7 (C-5a); 160,4 (C-4'); 165,3 e 167,1 (C-1 e C-3); 176,2 (C-11);

EM/ESI⁺ m/z (%): 399 ([M+H]⁺, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z: Calculado para [C₂₄H₁₈N₂O₄ + H]⁺: 399,1349; encontrado: 399,1339.

4-(4-Clorofenil)-2,6-dimetil-1H-pirrolo[3,4-a]acridina-1,3,11(2H,3aH)-triona (43c);

aspeto: sólido amarelo escuro; **p.f. (p.d.)**= 331-332°C;



RMN de ¹H (300,13 MHz; CDCl₃): δ = 3,17 (s, 3H, 2-NCH₃); 3,95 (s, 3H, 6-NCH₃); 7,38 (dd, 1H, J 7,9 e 7,7 Hz, H-9); 7,47-7,54 (m, 5H, H-7, H-2',6',3',5'); 7,58 (s, 1H, H-5); 7,77 (ddd, 1H, J 8,6; 7,9 e 1,5 Hz, H-8); 8,55 (dd, 1H, J 7,7 e 1,5 Hz, H-10);

RMN de ¹³C (75,47 MHz; CDCl₃): δ = 24,3 (2-NCH₃); 35,5 (6-NCH₃); 114,9 (C-7); 119,0 (C-11a); 121,3 (C-5); 122,9 (C-9); 123,1 (C-3a); 125,0 (C-10a); 128,3 (C-10); 128,4 (C-3',5'); 130,7 (C-2',6'); 134,2 (C-8); 134,8 (C-1'); 134,9 (C-11b); 135,4 (C-4'); 142,0 (C-6a); 142,4 (C-4); 146,7 (C-5a); 165,0 e 166,8 (C-1 e C-3); 176,0 (C-11);

EM/ESI⁺ m/z (%): 403 ([M+H]⁺, 100); 425 ([M+Na]⁺, 8);

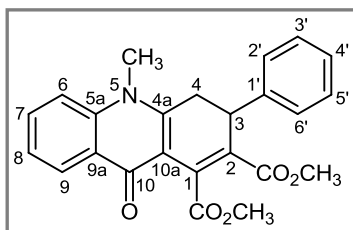
EMAR/ESI⁺ m/z: Calculado para [C₂₃H₁₅ClN₂O₃ + H]⁺: 403,0850; encontrado: 403,0844.

2.4.9. Síntese de 3-aryl-5-metil-10-oxoacridinas-1,2-dicarboxilato de dimetilo

Condições de aquecimento clássico: A uma solução de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona apropriada **39a,c** (0,19 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno seco (5 mL) foi adicionado um excesso de de acetilenodicarboxilato de dimetilo (DMAD) (70 μ L; 0,57 mmol) e a reação foi deixada em agitação magnética, em refluxo e sob atmosfera de nitrogênio. Após 8 h uma nova adição de DMAD foi efetuada (140 μ L; 1,14 mmol). Após um tempo total de reação de 24 h, a mistura reacional foi aplicada numa coluna de sílica gel usando como eluente o éter de petróleo a fim de remover o 1,2,4-triclorobenzeno, seguido de acetona para remover os produtos. O crude foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente o diclorometano. Os produtos foram obtidos (**47a**: 7,7 mg; 10%; **48c**: 5,8 mg; 7%), sem recristalização, na forma de sólidos acastanhados. Foi recuperado 23% (11,4 mg) e 38% (21,3 mg) de reagente de partida para os derivados **a** e **c**, respetivamente.

Irradiação com micro-ondas para síntese do composto 47a: Uma solução de **39a** (50 mg, 0,19 mmol) e um excesso de acetilenodicarboxilato de dimetilo (DMAD) (140 μ L; 1,14 mmol) foi irradiada com micro-ondas a uma potência de 800 W, em vaso aberto, durante 50 min. Após este período, a mistura foi retomada em diclorometano e foi purificada por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente o diclorometano. O aduto **47a** foi obtido (10,0 mg; 13%) na forma de um sólido acastanhado sem recristalização.

3-Fenil-5-metil-10-oxo-3,4,5,10-tetra-hidroacridina-1,2-dicarboxilato de dimetilo (47a); aspeto: sólido acastanhado;

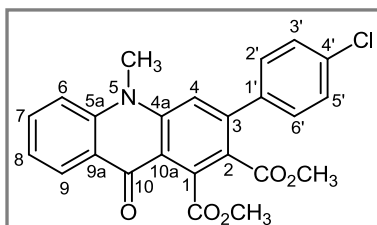


RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,31 (dd, 1H, J 16,7 e 2,7 Hz, H-4_{trans}); 3,45 (dd, 1H, J 16,7 e 8,0 Hz, H-4_{cis}); 3,70 (s, 6H, 5-NCH₃ e 2-CO₂CH₃); 4,06 (s, 3H, 1-CO₂CH₃); 4,32 (dd, 1H, J 8,0 e 2,7 Hz, H-3); 7,17-7,29 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,31 (t, 1H, J 7,7 Hz, H-8); 7,45 (d, 1H, J 8,2 Hz, H-6); 7,63 (ddd, 1H, J 8,2, 7,7 e 1,6 Hz, H-7); 8,45 (dd, 1H, J 7,7 Hz, H-9);

RMN de ^{13}C NMR (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 34,9 (5-NCH₃); 35,3 (C-4); 37,8 (C-3); 52,2 (2-CO₂CH₃); 52,6 (1-CO₂CH₃); 114,0 (C-10a); 115,6 (C-6); 121,6 (C-1); 124,7 (C-8); 126,4 (C-9a); 127,2 (C-2',6'); 127,3 (C-4'); 127,6 (C-9); 128,9 (C-3',5'); 132,6 (C-7); 139,8 (C-1');

140,9 (C-5a); 146,4 (C-2); 151,6 (C-4a); 166,0 (2-CO₂CH₃); 169,4 (1-CO₂CH₃); 172,8 (C-10).

3-(4-Clorofenil)-5-metil-10-oxo-5,10-di-hidro-acridina-1,2-dicarboxilato de dimetilo (48c); (7%); aspeto: sólido acastanhado;



RMN de ¹H (300,13 MHz; CDCl₃): δ = 3,63 (s, 3H, 2-CO₂CH₃); 3,93 (s, 3H, 5-NCH₃); 4,09 (s, 3H, 1-CO₂CH₃); 7,31-7,36 (m, 1H, H-7); 7,34 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-3',5'); 7,44 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2',6'); 7,47 (s, 1H, H-4); 7,55 (d, 1H, *J* 8,3 Hz, H-6); 7,77 (ddd, 1H, *J* 8,3; 7,1 e 1,7 Hz, H-7); 8,49

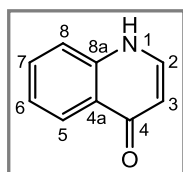
(dd, 1H, *J* 8,0 e 1,6 Hz, H-6);

RMN de ¹³C (300,13 MHz; CDCl₃): δ = 34,5 (NCH₃); 52,5 (2-CO₂CH₃); 53,0 (1-CO₂CH₃); 115,0 (C-6); 117,3 (C-4); 117,9 (C-2); 122,5 (C-8); 122,9 (C-10a); 123,9 (C-1); 127,9 (C-9); 128,8 (C-2',6'); 129,4 (C-3',5'); 134,5 (C-7); 134,7 (C-1'); 138,6 (C-3); 142,2 (C-5a); 143,4 (C-4a); 145,2 (C-4'); 167,1 (2-CO₂CH₃); 169,3 (1-CO₂CH₃); 176,4 (C-10).

2.5. Síntese da quinolin-4(1*H*)-ona

A uma solução de 2'-aminoacetofenona (**8a**) (1 mL; 8,23 mmol) em um excesso de formato de metilo (23 mL) foi adicionado sódio (0,40 g; 8,70 mmol) e a mistura reacional manteve-se em agitação, a 40°C e sob atmosfera de nitrogénio. Após 6 h, adicionou-se metanol (10 mL) à mistura para reagir com o excesso de sódio e verteu-se sobre água (60 mL) e gelo (30 g). A fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (4 x 100 mL), seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado à secura. A mistura reacional foi retomada em acetona e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando uma mistura 3:2 de acetona:diclorometano como eluente. O composto foi recristalizado com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo, obtendo-se a quinolin-4(1*H*)-ona (**131**) (0,39 g; 78%) na forma de um sólido amarelo claro.

Quinolin-4(1*H*)-ona (131); (0,39 g; 78%); aspeto: sólido amarelo claro; **p.f.**= 196-197°C;



RMN de ¹H (300,13 MHz; CD₃OD): δ = 6,35 (d, 1H, *J* 7,2 Hz, H-3); 7,43 (ddd, 1H, *J* 7,8; 7,7 e 0,8 Hz, H-6); 7,59 (d, 1H, *J* 8,1 Hz, H-8); 7,72 (ddd, 1H, *J* 8,1; 7,8 e 1,3 Hz, H-7); 7,99 (d, 1H, *J* 7,2 Hz, H-2); 8,26 (d, 1H, *J* 7,7 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CD_3OD): δ = 109,8 (C-3); 119,5 (C-8); 125,3 (C-6); 126,1 (C-5); 126,7 (C-4a); 133,6 (C-7); 141,5 (C-2 e C-8a); 180,8 (C-4);

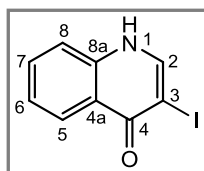
EM/ESI $^+$ m/z (%): 146 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR/ESI $^+$ m/z : Calculada para $[\text{C}_9\text{H}_7\text{NO} + \text{H}]^+$: 146,0606; encontrada: 146,0604.

2.6. Síntese da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona

Uma mistura de quinolin-4(1H)-ona (**131**) (300,0 mg; 2,07 mmol), carbonato de sódio (329,0 mg; 3,11 mmol) e iodo (789,0 mg; 3,11 mmol) em THF seco (20 mL) foi mantida em agitação à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, durante 6 h. Após este período, verteu-se a mistura reacional numa solução saturada de tiosulfato de sódio (40 mL), neutralizou-se com HCl diluído e a fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL) e seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado à securo e o sólido foi recristalizado numa mistura de diclorometano:éter de petróleo, obtendo a 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) pretendida (0,45 g; 81%) na forma de um sólido amarelo claro.

3-Iodoquinolin-4(1H)-ona (132**):** (0,45 g; 81%); **aspecto:** sólido amarelo claro; **p.f.**= 217-218°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,38 (ddd, 1H, J 8,2; 7,5 e 1,1 Hz, H-6); 7,58 (d, 1H, J 8,1 Hz, H-8); 7,69 (ddd, 1H, J 8,1; 7,5 e 1,3 Hz, H-7); 8,10 (d, 1H, J 8,2 Hz, H-5); 8,52 (s, 1H, H-2); 12,24 (br-s, 1H, NH);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ = 80,7 (C-3); 118,5 (C-8); 122,5

(C-4a); 124,1 (C-6); 125,5 (C-5); 131,9 (C-7); 139,6 (C-8a); 144,8 (C-2); 173,0 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 272 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 294 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 21);

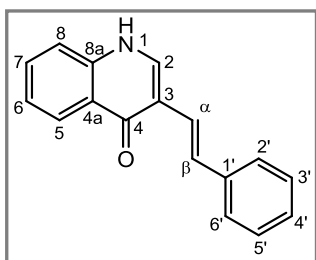
EMAR/EI $^+$ m/z : Calculado para $\text{C}_9\text{H}_6\text{INO}$: 271,9572; encontrado: 271,9579.

2.7. Síntese da (E)-3-estirilquinolin-4(1H)-ona

Uma mistura de 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) (50,0 mg; 0,18 mmol), trifetilfosfina (4,7 mg; 0,018 mmol), trietilamina (25 μL ; 0,18 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0), (10,4 mg; 0,009 mmol) e estireno (**88a**) (103,1 μL ; 0,90 mmol) em *N*-metilpirrolidona (3 mL) foi mantida em agitação a 100°C, sob atmosfera de nitrogênio, durante 5 h. Após este período, a mistura reacional verteu-se sobre água (40 mL) e gelo (30 g). A fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 100mL) e lavada com água (100 mL). Após purificação através de cromatografia preparativa em camada

finalmente usando uma mistura 3:1 de diclorometano:acetona como eluente, o solvente foi evaporado à secar e o produto foi recristalizado com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo, obtendo-se a (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (**133a**) em rendimento moderado (20,5 mg; 46%), na forma de um sólido amarelo claro. Foram encontrados vestígios do composto 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona (**134a**) e recuperado reagente de partida (**132**) (4,9 mg; 10%).

(*E*)-3-Estirilquinolin-4(1*H*)-ona (133a**)**; (20,5 mg; 46%); **aspecto**: sólido amarelo claro; **p.f.** = 284-287°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CD_3COCD_3): δ = 7,23 (m, 1H, H-4'); 7,27 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- α); 7,38 (m, 3H, H-6, H-3',5'); 7,63 (m, 4H, H-7, H-8, H-2',6'); 7,91 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- β); 8,24 (s, 1H, H-2); 8,36 (dd, 1H, J 8,4 e 0,9 Hz, H-5); 11,11 (br-s, 1H, NH);

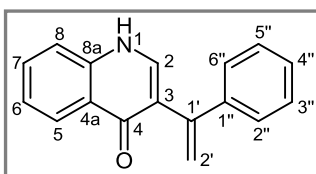
RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CD_3COCD_3): δ = 118,6 (C-3); 118,9 (C-8); 124,2 (C-6); 124,7 (C- α); 126,8 (C-5, C-2',6'); 126,7 (C-

4a); 127,5 (C-4'); 128,2 (C- β); 129,4 (C-3',5'); 132,2 (C-7); 138,8 (C-2); 139,79 (C-8a); 139,83 (C-1'); 176,6 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 248 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

Microanálise elementar: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$ (247,3): C 82,57%; H 5,30%; N 5,66%; encontrada: C 82,47%; H 5,22%, N 5,62%.

3-(1-Fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona (134a**)**; (quantidade vestigial);



RMN de ^1H (300,13 MHz; CD_3OD): δ = 5,57 (d, 1H, J 1,6 Hz, H-2'); 5,71 (d, 1H, J 1,6 Hz, H-2''); 7,27-7,34 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,38-7,45 (m, 3H, H-6, H-2'',6''); 7,61 (d, 1H, J 7,9 Hz, H-8); 7,73 (ddd, 1H, J 7,9; 7,3 e 1,3 Hz, H-7); 7,95 (s, 1H,

H-2); 8,26 (dd, 1H, J 8,3 e 1,3 Hz, H-5);

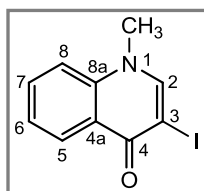
RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CD_3OD): δ = 116,7 (C-2'); 119,3 (C-8); 123,6 (C-3); 125,2 (C-6); 126,7 (C-5); 126,9 (C-4a); 127,9 (C-2'',6''); 128,6 (C-4''); 129,3 (C-3'',5''); 133,3 (C-7); 140,9 (C-2); 141,1 (C-8a); 142,2 (C-1''); 146,1 (C-1'); 178,5 (C-4);

EMAR/EI $^+$ m/z : Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$: 247,0997; encontrado: 247,1001.

2.8. Síntese da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona

Uma mistura de 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) (200 mg; 0,74 mmol), PS-TBD (1,39 mmol / 1g) (1,33 g; 1,85 mmol) e CH₃I (0,47 ml; 7,40 mmol) em THF seco (40 mL) foi mantida em agitação a 40°C durante 3 h. Após este período, colocou-se a mistura reacional sobre água (100 mL) e Et₃N (8 mL) e foi neutralizada com HCl (10%). A PS-TBD foi removida por filtração e a fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 150 mL), seca em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado à secura. O produto **135** foi recristalizado numa mistura de diclorometano:éter de petróleo, tendo-se obtido a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) (0,20 g; 95%), na forma de um sólido amarelo, sem necessidade de purificação.

3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (135); (0,20 g; 95%); **aspeto**: sólido amarelo; **p.f.**= 177-178°C;



RMN de ¹H (300,13 MHz; CD₃COCD₃): δ = 3,40 (s, 1H, NCH₃); 7,47 (ddd, 1H *J* 7,8; 6,8 e 1,2 Hz, H-6); 7,70 (d, 1H, *J* 9,0 Hz, H-8); 7,79 (ddd, 1H, *J* 9,0; 6,8 e 1,6 Hz, H-7); 8,32 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,6 Hz, H-5); 8,48 (s, 1H, H-2);

RMN de ¹³C (75,47 MHz; CD₃COCD₃): δ = 40,8 (NCH₃); 80,2 (C-3); 117,3 (C-8); 124,3 (C-4a); 125,0 (C-6); 127,5 (C-5); 132,9 (C-7); 141,4 (C-8a); 150,2 (C-2); 173,8 (C-4);

EM/ESI⁺ *m/z* (%): 286 ([M+H]⁺, 100); 308 ([M+Na]⁺, 67);

EMAR/ESI⁺ *m/z*: Calculado para [C₁₀H₈INO + H]⁺: 285,9729; encontrado: 285,9728.

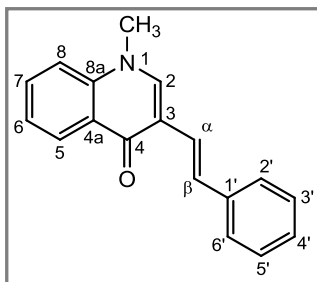
2.9. Síntese de (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

Condições de aquecimento clássico: Uma mistura de 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) (50,0 mg; 0,18 mmol), trifenilfosfina (4,7 mg; 0,018 mmol), trietilamina (25 µL; 0,18 mmol), catalisador [tetrakis(trifenilfosfina)]paládio(0) para os derivados **a** e **e** e dicloreto de paládio(II) para os derivados **b**, **c**, **d** (0,009 mmol) e estireno devidamente substituído **88a-e** (0,9 mmol) em *N*-metilpirrolidona (3 mL) foi mantida em agitação a 100°C, sob atmosfera de nitrogénio, durante 5 h. Após este período, verteu-se sobre água (40 mL) e gelo (30 g). A fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 100ml) e lavada com água (100 mL). Após purificação através de cromatografia preparativa em camada fina usando uma mistura 3:1 de diclorometano:acetona como eluente, o solvente foi evaporado à secura e o resíduo recristalizado com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo, obtendo-se as (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**136a-e**) (**136a**: 25,8

mg; 55%; **136b**: 30,9 mg; 59%; **136c**: 31,8 mg; 55%; **136d**: 28,1 mg; 56%, **136e**: 35,8 mg; 65%). O composto **137** também foi encontrado no caso dos derivados **a** e **d** (**137a**: 6,6 mg; 14%; **137d**: vestígios). Foi também recuperada 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) no caso do derivado **a** (4,1 mg; 8%).

Sob irradiação com micro-ondas: Uma mistura de 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**135**) (50,0 mg; 0,18 mmol), trifenilfosfina (4,7 mg; 0,018 mmol), trietilamina (25 μ L; 0,18 mmol), catalisador [tetrakis(trifenilfosfina)]paládio(0) para os derivados **a** e **e** e dicloreto de paládio(II) para os derivados **b**, **c**, **d**] (0,009 mmol) e estireno devidamente substituído **88a-e** (0,9 mmol) em *N*-metilpirrolidona (3 mL) foi irradiada, em vaso fechado, com micro-ondas durante 1,5 h a 100°C. Após este período, verteu-se sobre água (40 mL) e gelo (30 g). A fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL) e lavada com água (100 mL). Após purificação através de cromatografia preparativa em camada fina usando uma mistura 3:1 de diclorometano:acetona como eluente, o solvente foi evaporado à secura e o resíduo recristalizado com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo, obtendo-se as (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **136a-e** (**136a**: 18,8 mg; 40%; **136b**: 18,9 mg; 36%; **136c**: 17,3 mg; 30%; **136d**: 24,1 mg; 48%, **136e**: 24,8 mg; 45%). Vestígios das 3-(1-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **137b,c** foram também encontrados.

(*E*)-3-Estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (136a); aspeto: sólido amarelo claro; **p.f.**= 138-139°C;



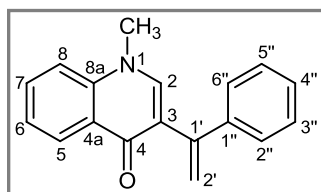
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,88 (s, 3H, NCH_3), 7,15-7,25 (m, 2H, H- α , H-4'); 7,34 (t, 2H, J 7,3 Hz, H-3',5'); 7,39-7,44 (m, 2H, H-6, H-8); 7,52 (d, 2H, J 7,3 Hz, H-2',6'); 7,64-7,70 (m, 1H, H-7); 7,65 (d, 1H, J 16,0 Hz, H- β); 7,77 (s, 1H, H-2); 8,55 (dd, 1H, J 8,5 e 1,6 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 41,0 (NCH_3); 115,2 (C-8); 118,6 (C-3); 122,6 (C- α); 124,0 (C-6); 126,3 (C-2',6'); 126,7 (C-4a); 127,1 (C-4'); 127,5 (C-5); 128,4 (C- β); 128,5 (C-3',5'); 131,9 (C-7); 138,3 (C-1'); 139,4 (C-8a); 142,1 (C-2); 176,4 (C=O);

EM/ESI $^+$ -MS m/z (%): 262 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 284 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 30);

EMAR/ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$: 262,1232; encontrado: 262,1226.

3-(1-Fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (137a); (6,58 mg; 14%); **aspeto**: óleo;

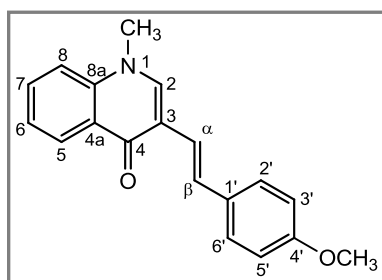


RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,81 (s, 3H, NCH_3); 5,65 (d, 1H, J 1,7 Hz, H-2'); 5,78 (d, 1H, J 1,7 Hz, H-2''), 7,29-7,34 (m, 3H, H-3'', 4'', 5''); 7,35-7,49 (m, 4H, H-6, H-8, H-2'', 6''); 7,55 (s, 1H, H-2); 7,70 (ddd, 1H, J 7,8; 7,4 e 1,6 Hz, H-7); 8,52 (dd, 1H, J 8,3 e 1,6 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 40,7 (NCH_3); 115,1 (C-8); 116,6 (C-2'); 122,4 (C-3); 123,8 (C-6); 127,1 (C-4a); 127,2 (C-2'', 6''); 127,5 (C-4''); 127,7 (C-5); 128,3 (C-3'', 5''); 132,0 (C-7); 140,0 (C-8a); 141,3 (C-1''); 143,5 (C-2); 143,8 (C-1'); 176,2 (C-4);

EMAR/ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$: 262,1232; encontrado: 262,1226.

(E)-1-Metil-3-(4-metoxiestiril)quinolin-4(1H)-ona (136b); **aspeto**: sólido amarelo; **p.f.** = 134-135°C;



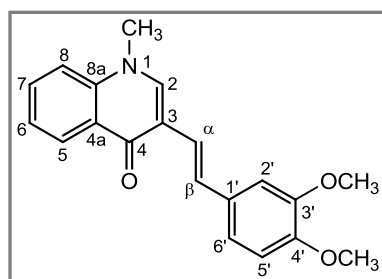
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,83 (s, 3H, NCH_3); 6,87 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3', 5'); 7,01 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- α); 7,34-7,41 (m, 2H, H-6, H-8); 7,44 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2', 6'); 7,56 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- β); 7,65 (ddd, 1H, J 7,8; 7,4 e 1,4 Hz, H-7); 7,69 (s, 1H, H-2); 8,52 (d, 1H, J 7,5 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 40,9 (NCH_3); 55,3 (OCH_3); 114,0 (C-3', 5'); 115,2 (C-8); 118,8 (C-3); 120,4 (C- α); 123,8 (C-6); 126,5 (C-4a); 127,2 (C-5); 127,5 (C-2', 6'); 127,8 (C- β); 131,0 (C-1'); 131,7 (C-7); 139,2 (C-8a); 141,6 (C-2); 158,9 (C-4'); 176,1 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 292 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100); 314 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 10);

EMAR/ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: 292,1338; encontrado: 292,1335.

(E)-1-Metil-3-(3,4-dimetoxiestiril)quinolin-4(1H)-ona (136c); **aspeto**: sólido amarelo; **p.f.** = 187-188°C;



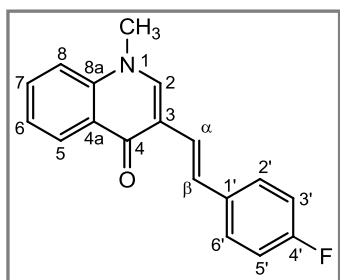
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,87 (s, 3H, NCH_3); 3,90 (s, 3H, 3'- OCH_3); 3,93 (s, 3H, 4'- OCH_3); 6,84 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-5'); 7,02-7,11 (m, 3H, H- α , H-2', 6'); 7,38-7,44 (m, 2H, H-6, 8); 7,54 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- β); 7,66 (ddd, 1H, J 7,8; 7,7 e 1,7 Hz, H-7); 7,76 (s, 1H, H-2); 8,55 (dd, 1H, J 8,1 e 1,7 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 40,9 (NCH_3); 55,8 ($4'\text{-OCH}_3$); 55,9 ($3'\text{-OCH}_3$); 108,6 ($\text{C-2}'$); 111,0 ($\text{C-5}'$); 115,2 (C-8); 118,8 (C-3); 119,5 ($\text{C-6}'$); 120,5 ($\text{C-}\alpha$); 123,9 (C-6); 126,6 (C-4a); 127,4 (C-5); 128,0 ($\text{C-}\beta$); 131,3 ($\text{C-1}'$); 131,8 (C-7); 139,3 (C-8a); 141,5 (C-2); 148,5 ($\text{C-3}'$); 149,0 ($\text{C-4}'$); 176,1 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 322 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 344 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10);

EMAR-EI $^+$ m/z : Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 321,1365; encontrado: 321,1358.

(E)-3-(4-Fluoroestiril)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (136d); **aspeto:** sólido amarelo; **p.f.=** 140-141°C;



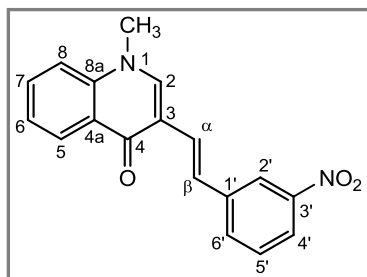
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,86 (s, 3H, NCH_3); 7,03 (t, 2H, $J_{\text{HH}}=J_{\text{HF}}$ 8,7 Hz, $\text{H-3}',5'$); 7,04 (d, 1H, J 16,3 Hz, $\text{H-}\alpha$); 7,38-7,45 (m, 2H, H-6 , H-8); 7,47 (dd, 2H, J_{HH} 6,1 Hz e J_{HF} 2,7 Hz, $\text{H-2}',6'$); 7,64 (d, 1H, J 16,3 Hz, $\text{H-}\beta$); 7,64-7,69 (m, 1H, H-7); 7,72 (s, 1H, H-2); 8,54 (dd, 1H, J 8,0 e 1,6 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 41,0 (NCH_3); 115,4 (d, J 21,5 Hz, $\text{C-3}',5'$); 115,6 (C-8); 118,3 (C-3); 122,4 (d, J 2,2 Hz, $\text{C-}\alpha$); 123,9 (C-6); 126,7 (C-4a); 127,2 ($\text{C-}\beta$); 127,3 (C-5); 127,6 (d, J 7,9 Hz, $\text{C-2}',6'$); 131,9 (C-7); 134,4 (d, J 3,5 Hz, $\text{C-1}'$); 139,3 (C-8a); 142,1 (C-2); 162,0 (d, J 246,4 Hz, $\text{C-4}'$); 176,2 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 280 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 302 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 11);

Microanálise elementar: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}$ (279,3): C 77,40%; N 5,01%; H 5,05%; encontrado: C 77,08%; N 5,10%; H 5,06%.

(E)-1-Metil-3-(3-nitroestiril)quinolin-4(1H)-ona (136e); **aspeto:** sólido amarelo escuro; **p.f.=** 206-207°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,93 (s, 3H, NCH_3); 7,20 (d, 1H, J 16,1 Hz, $\text{H-}\alpha$); 7,26-7,52 (m, 3H, H-6 , H-8 , $\text{H-5}'$); 7,72 (ddd, 1H, J 8,0; 7,8 e 1,6 Hz, H-7); 7,79-7,81 (m, 1H, $\text{H-6}'$); 7,81 (s, 1H, H-2); 7,97 (d, 1H, J 16,1 Hz, $\text{H-}\beta$); 8,05 (dd, 1H, J 8,6 e 1,5 Hz, $\text{H-4}'$); 8,38 (s, 1H, $\text{H-2}'$); 8,57 (dd, 1H, J 8,0 e 1,6 Hz, H-5);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 41,1 (NCH_3); 115,3 (C-8); 117,5 (C-3); 120,1 ($\text{C-2}'$); 121,4 ($\text{C-4}'$); 124,3 (C-6); 126,0 ($\text{C-}\alpha$); 126,2 ($\text{C-}\beta$); 127,0 (C-4a); 127,5 (C-5); 129,5 ($\text{C-5}'$); 132,2 (C-7); 132,5 ($\text{C-6}'$); 139,3 (C-8a); 140,4 ($\text{C-1}'$); 143,5 (C-2); 148,7 ($\text{C-3}'$); 176,3 (C-4);

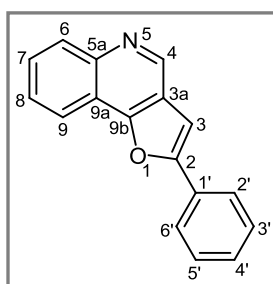
EM/ESI⁺ m/z (%): 307 ([M+H]⁺, 100); 329 ([M+Na]⁺, 5);

EMAR-ESI⁺ m/z: Calculado para [C₁₈H₁₄N₂O₃ + H]⁺: 307,1083; encontrado: 307,1077.

2.10. Síntese de 2-arilfuro[3,2-c]quinolinas

Uma mistura de 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**132**) (50,0 mg; 0,18 mmol), catalisador de paládio (0,009 mmol) [PdCl₂(PPh₃)₂ para o derivado **a** e Pd(PPh₃)₄ para os derivados **b-e**], Cul (1,40 mg; 0,0072 mmol), arilacetileno devidamente substituído **58a-e** (0,36 mmol) em acetonitrilo:triethylamina (2:1) foi mantida em agitação com temperatura (60°C para o derivado **a**, 70°C para o derivado **b**, e 90°C para os derivados **c-e**), sob atmosfera de nitrogênio. Após um período de tempo (2 h para o derivado **a** e 15 min. para os restantes derivados **b-e**), verteu-se a mistura sobre água (20 mL) e gelo (20 g), neutralizou-se com HCl diluído e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etilo (3 x 50 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura 4,1:0,4 de diclorometano:acetona. Foram recolhidos dois compostos, os de *R_f* inferior foram identificados como sendo as 2-arilfuro[3,2-c]quinolinas (**138a-e**) (**138a**: 27,3 mg; 63%; **138b**: 27,2 mg; 55%; **138c**: 43,4 mg; 79%; **138d**: 35,2 mg; 69%; **138e**: 26,1 mg; 50%) e os de maior *R_f* foram identificados como sendo as 2-aryl-3-(ariletinil)furo[3,2-c]quinolinas **139a,b** (**139a**: 6,2 mg; 10%; **139b**: 8,8 mg; 12%), obtidas como produtos secundários.

2-Fenilfuro[3,2-c]quinolina (138a); (27,3 mg; 62%); **aspecto**: sólido amarelo claro; **p.f.**= 112-113°C;



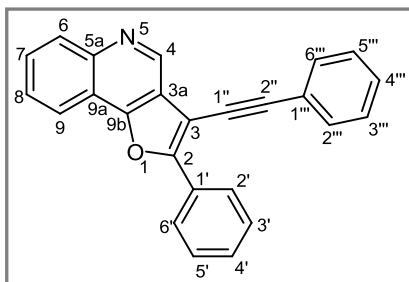
RMN de ¹H (300,13 MHz; CDCl₃): δ = 7,22 (s, 1H, H-3); 7,41 (tt, 1H, *J* 7,5 e 1,3 Hz, H-4'); 7,48-7,54 (m, 2H, H-3',5'); 7,67 (ddd, 1H, *J* 7,6; 7,3 e 1,8 Hz, H-8); 7,72 (ddd, 1H; *J* 7,6; 7,2 e 1,7 Hz, H-7); 7,96 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2',6'); 8,21-8,24 (m, 1H, H-6); 8,37-8,40 (m, 1H, H-9); 9,19 (s, 1H, H-4);

RMN de ¹³C (75,47 MHz; CDCl₃): δ = 100,5 (C-3); 117,1 (C-9a); 120,0 (C-9); 121,9 (C-3a); 125,0 (C-2',6'); 126,9 (C-8); 128,2 (C-7); 129,0 (C-3',5'), 129,0 (C-4'); 129,8 (C-6); 132,0 (C-1'); 145,3 (C-4); 145,7 (C-5a); 155,2 (C-9b); 156,5 (C-2);

EM/ESI⁺ m/z (%): 246 ([M+H]⁺, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z: Calculado para [C₁₇H₁₁NO + H]⁺: 246,0919; encontrado: 246,0918.

2-Fenil-3-(feniletinil)furo[3,2-c]quinolina (139a); (6,2 mg; 10%); **aspeto**: sólido amarelo claro; **p.f.**= 155-156°C;

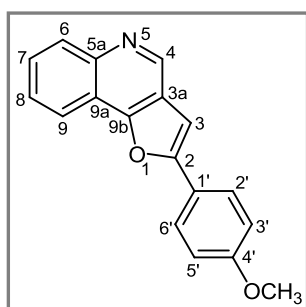


RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 7,43-7,60 (m, 6H, H-3',4',5', H-3'',4'',5''); 7,67-7,72 (m, 3H, H-8, H-2'',6''); 7,76 (ddd, 1H, J 7,8; 6,7 e 1,7 Hz, H-7); 8,27 (d, 1H, J 7,8 Hz, H-6); 8,38-8,43 (m, 3H, H-9, H-2',6'); 9,30 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 79,9 (C-1''), 95,3 (C-3); 97,3 (C-2''); 117,1 (C-9a); 120,0 (C-9); 122,8 (C-3a); 124,9 (C-1'); 125,9 (C-2',6'); 127,2 (C-8); 127,5 (C-1''); 128,6 (C-3'',5''); 128,7 (C-7); 128,9 (C-3',5', C-4''); 129,6 (C-4'); 129,9 (C-6); 131,7 (C-2'',6''); 144,5 (C-4); 146,3 (C-5a); 154,1 (C-9b); 156,6 (C-2);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$: 346,1232; encontrado: 346,1233.

2-(4-Metoxifenil)furo[3,2-c]quinolina (138b) (27,2 mg; 55%); **aspeto**: sólido amarelo claro; **p.f.**= 103-104°C;



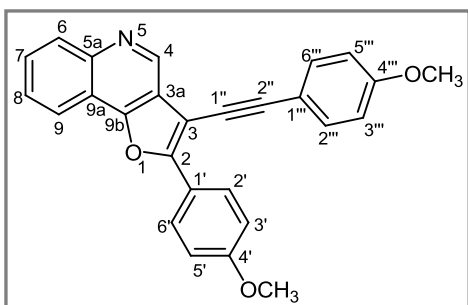
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,89 (s, 3H, 4'-OCH₃); 7,02 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3',5'); 7,06 (s, 1H, H-3); 7,65 (ddd, 1H, J 7,3; 6,7 e 1,7 Hz H-8); 7,69 (ddd, 1H, J 7,3; 6,7 e 1,7 Hz, H-7); 7,88 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2',6'); 8,19-8,22 (m, 1H, H-6); 8,34-8,36 (m, 1H, H-9); 9,15 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 55,4 (4'-OCH₃); 98,7 (C-3); 114,4 (C-3',5'); 117,1 (C-9a); 119,9 (C-9); 122,1 (C-3a); 122,6 (C-1'); 126,5 (C-2',6'); 126,8 (C-8); 127,9 (C-7); 129,4 (C-6); 145,1 (C-4); 145,5 (C-5a); 154,9 (C-9b); 156,6 (C-4'); 160,3 (C-2);

EM/ESI $^+$ -MS m/z (%): 276 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: 276,1025; encontrado: 276,1019.

2-(4-Metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)etnil]furo[3,2-c]quinolina (139b); (8,8 mg; 12%); **aspeto**: sólido amarelo claro; **p.f.**= 132-134°C;



RMN de ^1H (500,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,88 e 3,91 (2s, 2x3H, 4'-OCH₃ e 4''-OCH₃); 6,96 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-3'',5''); 7,07 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-3',5'); 7,60 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-2'',6''); 7,69 (ddd, 1H, J 7,5; 7,2 e 1,1 Hz, H-8); 7,74 (ddd, 1H, J 7,9; 7,2 e 1,2 Hz, H-7); 8,27 (d, 1H, J 7,9 Hz, H-6); 8,35 (d, 2H, J 8,9 Hz,

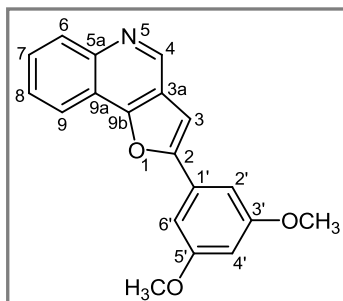
H-2',6'); 8,34-8,37 (m, 1H, H-9); 9,28 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 55,39 e 55,43 (4'- OCH_3 e 4'''- OCH_3); 78,9 (C-1'); 96,9 (C-2'' ou C-3); 97,3 (C-2'' ou C-3); 114,2 (C-3''',5'''); 114,3 (C-3',5'); 115,0 (C-1'''); 116,7 (C-9a); 120,0 (C-9); 122,45 (C-1' ou C-3a); 122,52 (C-1' ou C-3a); 127,2 (C-8); 127,6 (C-2',6'); 128,5 (C-7); 129,6 (C-6); 133,1 (C-2''',6'''); 144,3 (C-4); 145,3 (C-5a); 153,8 (C-9b); 156,7 (C-2); 160,0 (C-4'''); 160,6 (C-4');

EM/ESI⁺ m/z (%): 406 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z: Calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: 406,1443; encontrado: 406,1423.

2-(3,5-Dimetoxifenil)furo[3,2-c]quinolina (138c); (43,4 mg; 79%); **aspeto:** sólido amarelo claro; **p.f.**= 130-131°C;



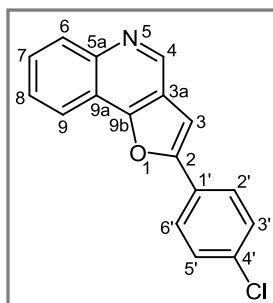
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): 3,91 (s, 6H, 3'- OCH_3 e 5'- OCH_3); 6,53 (t, 1H, J 2,2 Hz, H-4'); 7,10 (d, 2H, J 2,2 Hz, H-2',6'); 7,21 (s, 1H, H-3); 7,63-7,75 (m, 2H, H-7, H-8); 8,21-8,24 (m, 1H, H-6); 8,37-8,40 (m, 1H, H-9); 9,18 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 55,5 (3'- OCH_3 e 5'- OCH_3); 101,0 (C-3); 101,1 (C-4'); 103,2 (C-2',6'); 117,1 (C-9a); 120,0 (C-9); 121,8 (C-3a); 126,9 (C-8); 128,2 (C-7); 129,8 (C-6); 131,5 (C-1'); 145,3 (C-4); 145,8 (C-5a); 155,1 (C-9b); 156,2 (C-2); 161,2 (C-3',5');

ESI⁺-MS m/z (%): 306 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z: Calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: 306,1130; encontrado: 306,1126.

2-(4-Clorofenil)furo[3,2-c]quinolina (138d); (35,2 mg; 70%); **aspeto:** sólido amarelo claro; **p.f.**= 179-180°C;



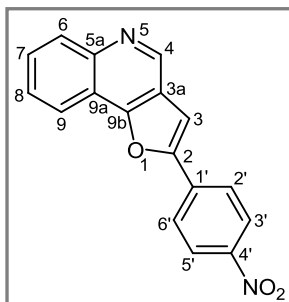
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 7,21 (s, 1H, H-3); 7,48 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3',5'), 7,68 (ddd, 1H, J 7,6; 7,0 e 1,4 Hz, H-8); 7,73 (ddd, 1H, J 7,8; 7,0 e 1,8 Hz, H-7); 7,89 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2',6'); 8,21-8,24 (m, 1H, H-6); 8,36-8,40 (m, 1H, H-9); 9,18 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 100,9 (C-3); 117,0 (C-9a); 119,9 (C-9); 121,8 (C-3a); 126,1 (C-2',6'); 127,0 (C-8); 128,3 (C-1'); 128,4 (C-7); 129,3 (C-3',5'); 129,9 (C-6); 134,8 (C-4'); 145,3 (C-4); 145,8 (C-5a); 155,26 e 155,29 (C-2 e C-9b);

EM/ESI⁺ m/z (%): 280 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z: Calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClNO} + \text{H}]^+$: 280,0529; encontrado: 280,0528.

2-(4-Nitrofenil)furo[3,2-*c*]quinolina (138e); (26,1 mg; 50%); **aspeto**: sólido amarelo escuro; **p.f.**= 257-258°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 7,44 (s, 1H, H-3); 7,71 (ddd, 1H, J 7,5; 6,9 e 1,4 Hz, H-8); 7,78 (ddd, 1H, J 7,9; 6,9 e 1,7 Hz, H-7); 8,10 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-3',5'); 8,26 (d, 1H, J 7,9 Hz, H-6); 8,36-8,42 (m, 3H, H-9, H-2',6'); 9,23 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 104,2 (C-3); 116,9 (C-9a); 120,1 (C-9); 121,4 (C-3a); 124,5 (C-2',6'); 125,3 (C-3',5'); 127,4 (C-8); 129,0 (C-7); 130,0 (C-6); 135,5 (C-1'); 145,5 (C-4); 146,2

(C-5a); 147,5 (C-4'); 153,7 (C-2); 156,1 (C-9b);

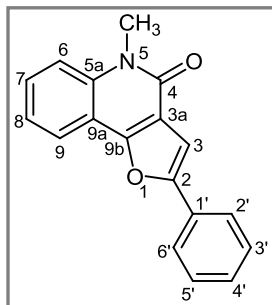
EM/ESI $^+$ m/z (%): 291 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 291,0770; encontrado: 291,0765.

2.11. Síntese de 2-fenil-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-onas

A uma solução de 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **135** (50,0 mg; 0,175 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionada trietilamina (24,0 μL ; 0,175 mmol), Pd/C (9,6 mg; 0,009 mmol), Cul (1,7 mg; 0,009 mmol), trifenilfosfina (4,6 mg; 0,0175 mmol) e um excesso de fenilacetileno (**58a**) (38,4 μL ; 0,35 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação magnética, sob atmosfera de nitrogénio, a 75°C durante 3 h. Após esse período, verteu-se sobre água (50 mL), neutralizou-se com uma solução diluída de HCl e a fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada. O crude foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de 4:1 de diclorometano:acetona e foram isolados dois compostos. O composto com menor R_f foi identificado como sendo a 2-fenil-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**140**) (6,3 mg; 15%) e o composto com maior R_f foi identificado como sendo a 2-fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona (**141**) (8,5 mg; 13%) obtidas sem recristalização.

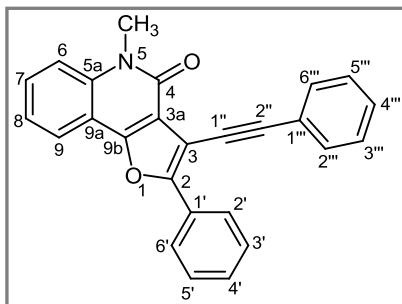
2-Fenil-5-metilfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona (140); (6,3 mg; 15%); **aspeto:** sólido beje; **p.f.** = 185-187°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,83 (s, 3H, NCH_3); 7,31 (s, 1H, H-3); 7,33-7,40 (m, 2H, H-8, H-4'); 7,45-7,51 (m, 3H, H-6, H-3',5'); 7,58 (ddd, 1H, J 7,8; 7,1 e 1,5 Hz, H-7); 7,87 (dd, 2H, J 8,7 e 1,3 Hz, H-2',6'); 8,12 (dd, 1H, J 7,8 e 1,5 Hz, H-9);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 29,5 (NCH_3); 102,9 (C-3); 113,1 (C-9a); 115,1 (C-8); 117,3 (C-3a); 121,2 (C-9); 122,4 (C-6); 124,5 (C-2',6'); 128,6 (C-4'); 128,9 (C-3',5'); 129,5 (C-7); 130,1 (C-1'); 138,2 (C-5a); 154,5 (C-9b); 155,6 (C-2); 159,4 (C-4).

2-Fenil-3-(feniletinil)-5-metilfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona (141); (8,5 mg; 13%); **aspeto:** sólido amarelo;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,84 (s, 3H, NCH_3); 7,35-7,56 (m, 8H, H-6, H-8, H-3',4',5', H-3'',4'',5''); 7,61 (ddd, 1H, J 7,9; 7,2 e 1,5 Hz, H-7); 7,68-7,72 (m, 2H, H-2'',6''); 8,13 (dd, 1H, J 7,8 e 1,5 Hz, H-9); 8,36 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2',6');

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 29,7 (NCH_3); 80,8 (C-1''); 97,2 (C-2''); 101,8 (C-3); 112,5 (C-9a); 115,1 (C-6); 116,2 (C-3a); 121,4 (C-9); 122,4 (C-8); 123,3 (C-1'''); 125,6 (C-2',6'); 128,3 (C-3'',5''); 128,5 (C-4' ou C-4'''); 128,8 (C-3',5'); 129,2 (C-4' ou C-4'''); 129,6 (C-1'); 130,0 (C-7); 131,7 (C-2'',6''); 138,6 (C-5a); 153,7 (C-9b); 156,0 (C-2); 158,8 (C-4);

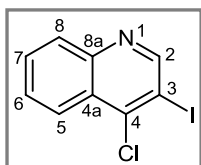
EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: 376,1338; encontrado: 376,1335.

2.12. Síntese da 4-cloro-3-iodoquinolina

A uma solução de 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**132**) (200,0 mg; 0,74 mmol) em dimetilformamida seca (4 mL) foi adicionado, à temperatura de 0°C, um excesso de cloreto de fosforilo (2,04 mL; 22,08 mmol). Seguidamente, a mistura reacional foi colocada a 80°C e manteve-se em agitação magnética durante 1,5 h, e sob atmosfera de nitrogénio. Após este período, verteu-se sobre água (50 mL) e gelo (20 g) e neutralizou-se com bicarbonato de sódio, ocorrendo formação de precipitado. Filtrou-se o precipitado, retomou-se em acetato de etilo (50 mL) e lavou-se (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado à securo. A 4-cloro-3-

iodoquinolina (**182**) foi recristalizada com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo e foi obtida (1,8 g; 67%) como um sólido amarelo claro.

4-Cloro-3-iodoquinolina (182); (1,8 g; 67%); **aspeto**: sólido amarelo claro; **p.f.**= 91-92°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 7,63 (ddd, 1H, J 8,0; 7,0 e 1,0 Hz, H-6); 7,79 (ddd, 1H, J 8,0; 7,0 e 1,1 Hz, H-7); 8,10 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-8); 8,27 (dd, 1H, J 8,0 e 1,1 Hz, H-5); 9,16 (s, 1H, H-2);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 95,0 (C-3); 124,9 (C-5); 127,6 (C-4a); 128,5 (C-6); 129,8 (C-8); 130,6 (C-7); 146,0 (C-4); 147,6 (C-8a); 156,5 (C-2);

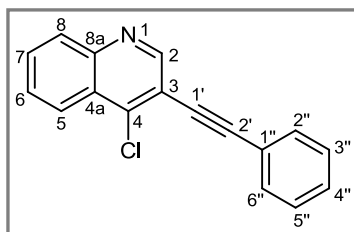
EM/ESI $^+$ m/z (%): 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_9\text{H}_5\text{ClIN} + \text{H}]^+$: 289,9233; encontrado: 289,9235.

2.13. Síntese de 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas

A uma solução de 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) (106,0 mg; 0,366 mmol) em acetonitrilo:triethylamina (2:1), adicionou-se tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (21,2 mg; 0,018 mmol), iodeto de cobre (3,3 mg; 0,014 mmol) e arilacetileno (**58a,b,e**) (0,67 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura ambiente, durante 4 h (para o derivado **a**) e 20 h (para os derivados **b** e **c**) e sob atmosfera de nitrogênio. Após este período, verteu-se sobre água (25 mL), neutralizou-se com HCl diluído, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etilo (3 x 50 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de 5,6:0,4 éter de petróleo:acetato de etilo. As 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas **184a-c** foram obtidas sem recristalização e na forma de um sólido amarelo (**184a**: 82,4 mg; 85%; **184b**: 80,4 mg; 75%; **184c**: 64,3 mg; 57%). Foi recuperado algum reagente de partida, 10% (10,5 mg) e 18% (19,00 mg) para os derivados **b** e **c**, respetivamente.

4-Cloro-3-(feniletinil)quinolina (184a); (82,4 mg; 85%); **aspeto**: sólido amarelo; **p.f.**= 113-114°C;



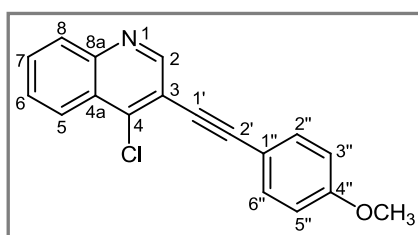
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 7,38-7,42 (m, 3H, H-3'', 4'', 5''); 7,63-7,69 (m, 3H, H-6, H-2'', 6''); 7,76 (ddd, 1H, J 8,1; 6,9 e 1,3 Hz, H-7); 8,11 (dd, 1H, J 8,1 e 1,0 Hz, H-8); 8,34 (dd, 1H, J 8,5 e 1,3 Hz, H-5); 9,02 (s, 1H, H-2);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 85,3 (C-1'); 97,8 (C-2'); 117,5 (C-3); 122,3 (C-1''); 124,3 (C-5); 125,9 (C-4a); 128,2 (C-6); 128,5 (C-3'',5''); 129,1 (C-4''); 129,8 (C-8); 130,5 (C-7); 131,9 (C-2'',6''); 143,2 (C-4); 147,3 (C-8a); 151,8 (C-2);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 264 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN} + \text{H}]^+$: 264,0580; encontrado: 264,0573.

4-Cloro-3-[(4-metoxifenil)etnil]quinolina (184b); (80,4 mg; 75%); **aspeto:** sólido amarelo; **p.f.**= 110-111°C;



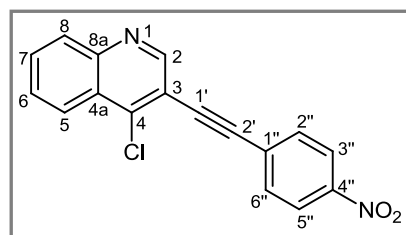
RMN de ^1H (500,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,86 (s, 3H, 4''-OCH₃); 6,93 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-3'',5''); 7,59 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-2'',6''); 7,68 (ddd, 1H, J 7,9; 7,1 e 0,5 Hz, H-6); 7,76 (ddd, 1H, J 8,0; 7,1 e 1,1 Hz, H-7); 8,11 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-8); 8,27 (d, 1H, J 7,9 Hz, H-5); 8,95 (s, 1H, H-2);

RMN de ^{13}C (125,77 MHz; CDCl_3): δ = 55,4 (4''-OCH₃); 83,2 (C-1'); 98,1 (C-2'); 114,4 (C-3'',5''); 114,7 (C-1''); 117,9 (C-3); 124,3 (C-5); 126,0 (C-4a); 128,2 (C-6); 129,8 (C-8); 130,4 (C-7); 133,8 (C-2'',6''); 142,7 (C-4); 147,2 (C-8a); 151,9 (C-2); 160,3 (C-4'');

EM/ESI $^+$ m/z (%): 294 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClNO} + \text{H}]^+$: 294,0686; encontrado: 294,0689.

4-Cloro-3-[(4-nitrofenil)etnil]quinolina (184c); (64,3 mg; 57%); **aspeto:** sólido amarelo; **p.f.**= 154-156°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 7,74 (ddd, 1H, J 7,7; 7,4 e 1,3 Hz, H-6); 7,81-7,87 (m, 3H, H-7, H-3'',5''); 8,17 (d, 1H, J 7,9 Hz, H-8); 8,28-8,34 (m, 3H, H-5, H-2'',6''); 9,00 (s, 1H, H-2);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ = 89,0 (C-1'); 95,4 (C-2'); 116,4 (C-3); 123,8 (C-2'',6''); 124,5 (C-5); 125,8 (C-4a); 128,5 (C-6); 129,9 (C-8); 131,2 (C-7); 132,6 (C-3'',5''); 132,7 (C-1''); 144,4 (C-4); 147,6 (C-8a e C-4''); 151,5 (C-2);

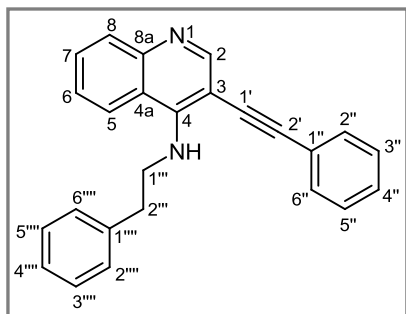
EM/ESI $^+$ m/z (%): 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 309,0431; encontrado: 309,0425.

2.14. Síntese de 4-[(2-feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolinas

Uma mistura de 3-(ariletinil)-4-cloroquinolina apropriada **184a-c** (0,288 mmol) em 2-(feniletil)amina (**191**) (2,9 mL; 2,88 mmol) foi mantida em agitação magnética a 50-60°C, sob atmosfera de nitrogénio, durante 24 h. Após este período, verteu-se sobre água (50 mL), neutralizou-se com uma solução diluída de HCl, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etilo (3 x 50 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de 3,6:0,4 diclorometano:acetona. Recolheu-se uma mancha, correspondente ao produto desejado. As 3-(ariletinil)-4-(2-feniletil)aminoquinolinas **186a-c** foram obtidas (**186a**: 67,2 mg; 67%; **186b**: 70,8 mg; 65%; **186c**: 67,9 mg; 60%) sem recristalização.

4-[(2-Feniletil)amino]-3-(feniletinil)quinolina (186a); (67,2 mg; 67%); **aspeto**: sólido bege; **p.f.**= 122-123°C;



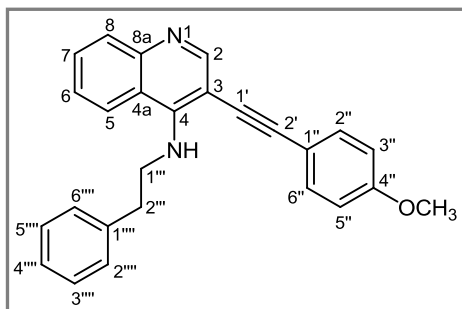
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,08 (t, 2H, J 6,9 Hz, H-2'''); 4,30 (dt, 2H, J 6,9 e 6,0 Hz, H-1'''); 5,35 (t, 1H, J 6,0 Hz, NH); 7,23-7,28 (m, 5H, H-2''', 3''', 5''', 6''', H-4''); 7,34-7,47 (m, 6H, H-6, 2'', 3'', 5'', 6'', H-4'''); 7,62 (ddd, 1H, J 8,0; 6,9 e 1,2 Hz, H-7); 7,75 (d, 1H, J 8,1 Hz, H-5); 7,98 (dd, 1H, J 8,0 e 1,1 Hz, H-8); 8,67 (s, 1H, H-2);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 37,0 (C-2'''); 47,5 (C-1'''); 86,5 (C-1'); 95,2 (C-2'); 98,6 (C-3); 118,9 (C-4a); 120,9 (C-5); 123,2 (C-1''); 125,3 (C-6); 126,8 (C-4''); 128,3 (C-4'''); 128,4 (C-3'', 5''); 128,8 (C-2''', 6'''); 128,9 (C-3''', 5'''); 129,6 (C-7); 130,1 (C-8); 131,1 (C-2'', 6''); 138,1 (C-1'''); 147,8 (C-8a); 151,1 (C-4); 154,1 (C-2);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 349 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 349,1705; encontrado: 349,1700.

4-[(2-Feniletil)amino)-3-[(4-metoxifenil)etnil]quinolina (186b); (70,8 mg; 65%);
aspeto: sólido bege; **p.f.=** 132-133°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,05 (t, 2H, J 6,8 Hz, H-2''); 3,84 (s, 3H, 4''-OCH₃); 4,25 (dt, 2H, J 6,8 e 6,1 Hz, H-1''); 5,33 (t, 1H, J 6,1 Hz, NH); 6,88 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 7,22-7,29 (m, 5H, H-2''',3''',4''',5''',6'''); 7,35-7,41 (m, 1H, H-6); 7,38 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,59 (ddd, 1H, J 8,0; 7,6 e 1,0 Hz, H-7); 7,75 (dd, 1H, J 8,4 e 1,0 Hz, H-5); 7,95

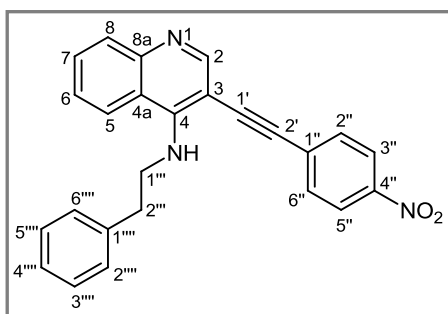
(dd, 1H, J 8,0 e 1,0 Hz, H-8); 8,65 (s, 1H, H-2);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 37,0 (C-2''); 47,6 (C-1''); 55,3 (4''-OCH₃); 85,0 (C-1'); 95,2 (C-2'); 99,1 (C-3); 114,0 (C-3'',5''); 115,3 (C-1''); 119,0 (C-4a); 121,0 (C-5); 125,1 (C-6); 126,7 (C-4'''); 128,7 (C-3''',5'''); 128,9 (C-2''',6''); 129,4 (C-7); 130,0 (C-8); 132,6 (C-2'',6''); 138,2 (C-1'''); 147,8 (C-8a); 150,8 (C-4); 154,0 (C-2); 159,6 (C-4'');

EM/ESI⁺ m/z (%): 379 ([M+H]⁺, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z : Calculado para [C₂₆H₂₁N₂O + H]⁺: 379,1810; encontrado: 379,1810.

4-[(2-Feniletil)amino)-3-[(4-nitrofenil)etnil]quinolina (186c); (67,9 mg; 60%); **aspeto:**
 sólido amarelo; **p.f. (p.d.)** >215 °C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,10 (t, 2H, J 6,7 Hz, H-2''); 4,40 (dt, 2H, J 6,7 e 6,5 Hz, H-1''); 5,39 (br-s, 1H, NH); 7,25-7,33 (m, 5H, H-2''',3''',4''',5''',6'''); 7,41-7,48 (m, 1H, H-6); 7,49 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,63-7,69 (m, 1H, H-7); 7,72 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-5); 7,98 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-8); 8,19 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,66 (s, 1H, H-2);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 36,7 (C-2''); 47,1 (C-1''); 93,1 (C-1' ou C-2'); 93,3 (C-1' ou C-2'); 96,7 (C-3); 118,7 (C-4a); 120,5 (C-5); 123,7 (C-3'',5''); 125,7 (C-6); 127,0 (C-4'''); 128,8 (C-2''',6'') ou C-3''',5'''); 128,9 (C-2''',6'') ou C-3''',5'''); 130,2 (C-8); 130,3 (C-7); 131,4 (C-2'',6''); 131,8 (C-1''); 137,8 (C-1'''); 146,7 (C-4''); 148,0 (C-8a); 151,1 (C-4); 154,4 (C-2);

EM/ESI⁺ m/z (%): 394 ([M+H]⁺, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z : Calculado para [C₂₅H₁₉N₃O₂ + H]⁺: 394,1556; encontrado: 394,1540.

2.15. Síntese de 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas a partir de 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolinas

A uma solução de 3-(ariletinil)-4-[(2-feniletil)amino]quinolina apropriada **186a,b** (0,138 mmol) em tolueno seco (4 mL) adicionou-se iodeto de cobre (5,23 mg; 0,0276 mmol) e a reação foi mantida em agitação magnética a refluxo, durante um determinado período (20 h para **186a**; 24 h para o **186b**), sob atmosfera de nitrogénio. Após este período, evaporou-se o solvente no evaporador rotativo e retomou-se o resíduo em acetato de etilo, procedendo-se à purificação por cromatografia preparativa em camada fina usando 3,6:0,4 diclorometano:acetona como eluente. As 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas **188a,b** foram obtidas (**188a**: 40,8 mg; 85%; **188b**: 31,3 mg; 60%), sem recristalização, na forma de um sólido amarelo.

Exceção a este procedimento foi para a síntese da 1-(2-feniletil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188c**), em que foram utilizadas as mesmas condições reacionais, mas usando como solvente o 1,2,4-triclorobenzeno seco (3 mL) em vez de tolueno seco e a reação foi mantida em agitação magnética a 160°C, sob atmosfera de nitrogénio, durante 6 h. Após este período e o arrefecimento da mistura reacional, esta foi purificada por cromatografia de sílica gel usando como eluente éter de petróleo a fim de remover o 1,2,4-triclorobenzeno e usando posteriormente uma mistura de 5:1 diclorometano:acetona como solvente para isolar o produto pretendido. A 1-(2-feniletil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188c**) foi obtida (21,7 mg; 40%) na forma de óleo acastanhado.

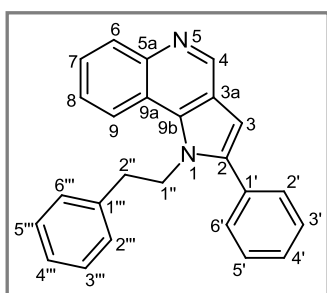
2.16. Síntese de 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas a partir de 3-(ariletinil)-4-cloroquinolinas

A uma solução de 3-(ariletinil)-4-cloroquinolina apropriada **184a,b** (0,19 mmol) foi adicionado 2-(feniletil)amina (**191**) (1,0 mL; 7,96 mmol) e uma quantidade catalítica de iodeto de cobre (3,6 mg; 0,019 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação a 130-140°C, sob atmosfera de nitrogénio, durante 6,5 h. Após este período, deixou-se arrefecer a mistura, verteu-se sobre água (50 mL) e gelo (20 g), neutralizou-se com uma solução de HCl diluído, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etilo (3 x 50 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se no evaporador rotativo. O crude foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de 6:1 diclorometano:acetona. As 2-aril-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas

188a,b foram obtidas (**188a**: 23,1 mg; 35%; **188b**: 28,7 mg; 40%), sem recristalização na forma de sólidos amarelos claros.

Exceção a este procedimento foi para a síntese da 1-(2-fenetil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188c**), em que foram utilizadas as mesmas condições reacionais mas usando como solvente o 1,2,4-triclorobenzeno seco (3 mL) e a reação foi mantida em agitação magnética a 160°C, sob atmosfera de nitrogénio, durante 16 h. Após este período e o arrefecimento da mistura reacional, esta foi aplicada num coluna de sílica gel e eluída com éter de petróleo para remover o 1,2,4-triclorobenzeno e usando posteriormente uma mistura de 5:1 diclorometano:acetona como solvente para isolar o produto pretendido. A 1-(2-feniletil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**188c**) foi obtida (**188c**: 23,9 mg; 32%) na forma de um óleo acastanhado.

2-Fenil-1-(2-feniletil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (188a**); aspeto:** sólido amarelo claro; **p.f.**= 122-124°C;



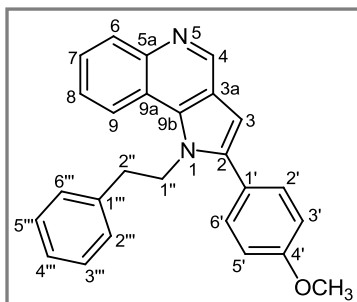
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,07 (t, 2H, J 7,5 Hz, H-2''); 4,75 (t, 2H, J 7,5 Hz, H-1''); 6,68 (s, 1H, H-3); 6,76-6,79 (m, 2H, H-2''',6'''); 7,14-7,18 (m, 3H, H-3''',4''',5'''); 7,23-7,27 (m, 2H, H-2',6'); 7,41-7,44 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,64-7,67 (m, 2H, H-7, H-8); 8,29-8,32 (m, 1H, H-6); 8,41-8,44 (m, 1H, H-9); 9,18 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 36,3 (C-2''); 47,8 (C-1''); 103,3 (C-3); 118,7 (C-9a); 120,5 (C-9); 121,7 (C-3a); 125,9 (C-7 ou C-8); 126,0 (C-7 ou C-8); 126,7 (C-4'''); 128,37 (C-3',5'); 128,40 (C-4'); 128,5 (C-2''',6'''); 128,6 (C-3''',5'''); 130,1 (C-2',6'); 130,8 (C-6); 132,1 (C-1'); 133,9 (C-9b); 137,2 (C-1'''); 142,0 (C-2); 144,7 (C-5a); 146,3 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 349 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 349,1705; encontrado: 349,1682.

1-(2-Feniletil)-2-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (188b); **aspeto:** sólido amarelo claro; **p.f.**= 143-144°C;



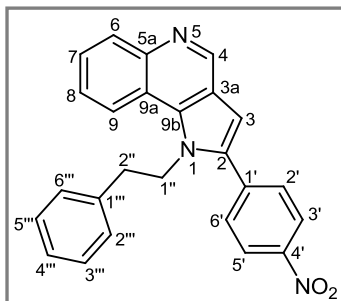
RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,10 (t, 2H, J 7,4 Hz, H-2''); 3,90 (s, 3H, 4'- OCH_3); 4,76 (t, 2H, J 7,4 Hz, H-1''); 6,65 (s, 1H, H-3); 6,82-6,86 (m, 2H, H-2''', 6'''); 6,97 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3', 5'); 7,17-7,23 (m, 3H; H-3''', 4''', 5'''); 7,19 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2', 6'); 7,64-7,69 (m, 2H, H-7, H-8); 8,29-8,33 (m, 1H, H-6); 8,43-8,46 (m, 1H, H-9); 9,19 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 36,3 (C-2''); 47,7 (C-1''); 55,4 (4'- OCH_3); 103,0 (C-3); 113,8 (C-3', 5'); 118,8 (C-9a); 120,5 (C-9); 121,7 (C-3a); 124,4 (C-1'); 125,9 (C-7 e C-8); 126,8 (C-4'''); 128,6 (C-2''', 6''' e C-3''', 5'''); 130,9 (C-6); 131,4 (C-2', 6'); 133,7 (C-9b); 137,3 (C-1'''); 141,8 (C-2); 144,7 (C-5a); 146,3 (C-4); 159,8 (C-4');

EM/ESI $^+$ m/z (%): 379 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: 379,1810; encontrado: 379,1806.

1-(2-Feniletil)-2-(4-nitrofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (188c); **aspeto:** óleo acastanhado;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CD_3COCD_3): δ = 3,15 (t, 2H, J 6,7 Hz, H-2''); 5,06 (t, 2H, J 6,7 Hz, H-1''); 6,68 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2''', 6'''); 6,94 (s, 1H, H-3); 7,09 (t, 2H, J 8,0 Hz, H-3''', 5'''); 7,15-7,21 (m, 1H, H-4'''); 7,53 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-2', 6'); 7,76-7,83 (m, 2H, H-7, H-8); 8,31 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-3', 5'); 8,31-8,37 (m, 1H, H-6); 8,70 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-9); 9,24 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CD_3COCD_3): δ = 36,6 (C-2''); 48,9 (C-1''); 105,5 (C-3); 119,5 (C-9a); 122,2 (C-9); 122,8 (C-3a); 124,2 (C-3', 5'); 127,2 (C-7); 127,3 (C-8); 127,5 (C-4'''); 129,2 (C-3''', 5'''); 129,5 (C-2''', 6'''); 131,4 (C-6); 131,6 (C-2', 6'); 135,6 (C-9b); 138,2 (C-1'''); 139,5 (C-1'); 141,2 (C-2); 145,7 (C-5a); 146,8 (C-4); 148,2 (C-4');

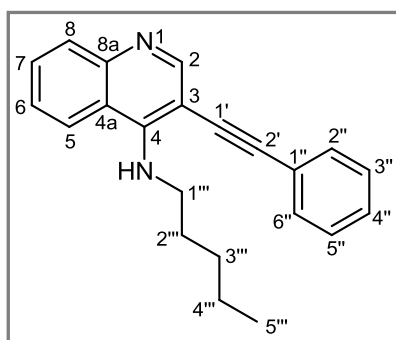
EM/ESI $^+$ m/z (%): 394 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 394,1556; encontrado: 394,1565.

2.17. Síntese da 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina

A uma solução de 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) (100,0 mg; 0,379 mmol) foi adicionada n-pentilamina (**193**) (1,5 mL; 12,99 mmol) e a reação mantida em agitação magnética a 50-60°C, sob atmosfera de nitrogénio, durante 21 h. Após este período, verteu-se a mistura reacional sobre água (50 mL) e neutralizou-se com uma solução de HCl diluído. A fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL), seca com sulfato de sódio anidro, concentrada no evaporador rotativo e purificada por cromatografia preparativa em camada fina, usando uma mistura 3,6:0,4 de diclorometano:acetona como eluente. A 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**) foi obtida (73,8 mg; 62%), sem recristalização, na forma de um sólido esbranquiçado branco.

3-(Feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (187); (73,8 mg; 62%); **aspeto:** sólido branco; **p.f.** = 114°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CD_3COCD_3): δ = 0,88 (t, 3H, J 7,1 Hz, H-5''); 1,35-1,45 (m, 4H, H-3'', 4''); 1,87 (qt, 2H, J 6,9 Hz, H-2''); 4,13 (q, 2H, J 6,9 Hz, H-1''); 6,74 (s, 1H, NH); 7,40-7,51 (m, 4H, H-6, H-3'', 4'', 5''); 7,58-7,61 (m, 2H, H-2'', 6''); 7,66 (ddd, 1H, J 7,9; 6,9 e 1,3 Hz, H-7); 7,88 (dd, 1H, J 7,9 e 1,1 Hz, H-8); 8,24 (d, 1H, J 8,2 Hz, H-5); 8,58 (s, 1H, H-2);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CD_3COCD_3): δ = 14,2 (C-5''); 23,2 (C-4'' ou C-3''); 29,5 (C-4'' ou C-3''); 31,5 (C-2''); 45,7 (C-1''); 88,7 (C-1'); 94,1 (C-2'); 96,3 (C-3); 120,0 (C-4a); 122,1 (C-5); 124,6 (C-1''); 126,4 (C-6); 129,1 (C-4''); 129,5 (C-3'', 5''); 129,6 (C-8); 130,7 (C-7); 131,7 (C-2'', 6''); 147,9 (C-8a); 151,7 (C-4); 155,8 (C-2);

EM/ESI $^+$ -MS m/z (%): 315 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

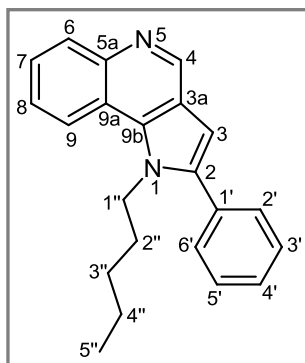
EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 315,1861; encontrado: 315,1860.

2.18. Síntese da 2-fenil-1-pentil-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina

A uma solução de 3-(feniletinil)-4-(pentilamino)quinolina (**187**) (50,0 mg; 0,16 mmol) em tolueno seco (3 mL) foi adicionado CuI (3,02 mg; 0,016 mmol) e a reação foi mantida em agitação magnética a refluxo, sob atmosfera de nitrogénio, durante 75 min. Após este período, a mistura reacional foi vertida sobre água (50 mL), extraiu-se com acetato de etilo (3 x 50 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se no evaporador rotativo. O crude foi purificado em cromatografia preparativa de camada fina,

usando como eluente uma mistura 3:1 de diclorometano:acetona. A 2-fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**190**) foi obtida (35,2 mg; 70%) sem recristalização na forma de um óleo amarelado.

2-Fenil-1-pentil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (190**);** (35,2 mg; 70%); **aspeto:** óleo amarelado;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 0,79 (t, 3H; J 7,1 Hz, H-5''); 1,14-1,19 (m, 4H, H-3'', H-4''); 1,84 (qt, 2H, J 7,6 Hz, H-2''); 4,52 (t, 2H, J 7,6 Hz, H-1''); 6,75 (s, 1H, H-3); 7,49-7,52 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,60-7,64 (m, 2H, H-7, H-8); 8,27 (dd, 2H, J 6,3 e 2,3 Hz, H-6, H-9); 9,16 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 13,8 (C-5''); 22,0 (C-3'' ou C-4''); 38,5 (C-3'' ou C-4''); 29,8 (C-2''); 46,5 (C-1''); 103,2 (C-3); 118,8 (C-9a); 120,6 (C-9); 121,6 (C-3a); 125,8 (C-7 ou C-8), 125,9 (C-7 ou C-8); 128,5 (C-4'); 128,6 (C-3',5'); 130,2 (C-2',6'); 130,7 (C-6); 132,5 (C-1'); 134,1 (C-9b); 141,9 (C-2); 144,7 (C-5a); 146,3 (C-4);

EM/ESI $^+$ m/z (%): 315 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

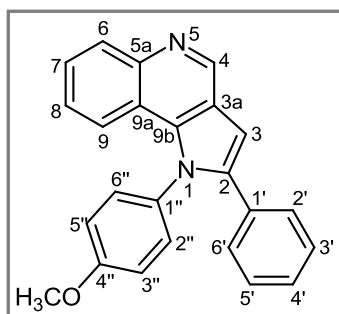
EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 315,1861; encontrado: 315,1855.

2.19. Síntese de 1-aryl-2-fenil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolinas

2.19.1. Síntese da 2-fenil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina

A uma solução de 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) (100,0 mg; 0,379 mmol) em DMF seca (2 mL) adicionou-se *p*-anisidina (**194a**) (140,0; 1,14 mmol) e a reação foi mantida em agitação magnética à temperatura de 130-140°C e sob atmosfera de nitrogênio durante 2 h. Após este período, deixou-se arrefecer a mistura reacional, verteu-se sobre água (50 mL), neutralizou-se com uma solução diluída de HCl e a fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada no evaporador rotativo. O crude foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de 3,6:0,4 de diclorometano:acetona. A 2-fenil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (**189a**) foi obtida (37,8 mg; 40%) sem recristalização, como um sólido amarelo claro.

2-Fenil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (189a); (37,8 mg; 40%); **aspeto:** sólido amarelo claro; **p.f.**= 171-172°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CD_3OD) δ = 3,92 (s, 3H, 4''- OCH_3); 7,09 (s, 1H, H-3); 7,12 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-3'',5''); 7,25-7,31 (m, 5H, H-8, H-9, H-4', H-2'',6''); 7,35-7,39 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,54-7,59 (m, 1H, H-7); 8,10 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6); 9,15 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CD_3OD): δ = 56,6 (4''- OCH_3); 95,0 (C-3); 110,1 (C-9a); 112,5 (C-9); 112,9 (C-3a); 113,8 (C-3'',5''); 117,2 (C-8); 118,1 (C-7); 119,5 (C-4'); 119,7 (C-2'',6''); 120,3 (C-6); 121,3 (C-3',5'); 122,3 (C-2',6'); 123,6 (C-1' ou C-1''); 123,7 (C-1' ou C-1''); 127,9 (C-9b); 134,5 (C-2); 135,7 (C-5a); 137,3 (C-4); 152,4 (C-4'');

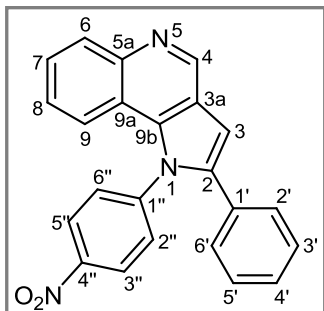
EM/ESI $^+$ m/z (%): 251 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: 251,1497; encontrado: 251,1498.

2.19.2. Síntese da 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina

A uma solução de 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) (100,0 mg; 0,379 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionada *p*-nitroanilina (**194b**) (150 mg; 1,14 mmol). A reação foi mantida em agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, a 130-140°C durante 21 h. Após este período, deixou-se arrefecer a mistura reacional, verteu-se sobre água (50 mL), neutralizou-se com uma solução diluída de HCl e a fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada no evaporador rotativo. O crude foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de 3:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. A 2-fenil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (**189b**) foi obtida (44,3 mg; 32%), sem recristalização, na forma de um sólido amarelo claro.

2-Fenil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (189b); (44,3 mg; 32%); **aspeto**: sólido amarelo claro; **p.f. (p.d.)** > 213°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 7,00 (s, 1H, H-3); 7,12 (dd, 1H, J 8,4 e 1,1 Hz, H-9); 7,17-7,18 (m, 2H; H-2',6'); 7,19-7,31 (m, 4H, H-8, H-3',4',5'); 7,53-7,59 (m, 1H, H-7); 7,60 (d, 2H, J 9,0 Hz, H-2'',6''); 8,22 (dd, 1H, J 8,4 e 0,9 Hz, H-6); 8,38 (d, 2H, J 9,0 Hz, H-3'',5''); 9,25 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 104,8 (C-3); 117,8 (C-9a); 120,0 (C-9); 121,6 (C-3a); 125,0 (C-3'',5''); 125,8 (C-8); 126,7 (C-7); 128,3 (C-4'); 128,5 (C-3',5'); 129,6 (C-2',6'); 130,6 (C-2'',6''); 130,7 (C-6); 131,1 (C-1'); 135,4 (C-9b); 141,3 (C-2); 145,0 (C-1''); 145,1 (C-5a); 146,1 (C-4); 147,8 (C-4'');

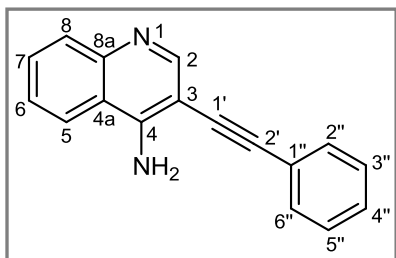
EM/ESI $^+$ m/z (%): 366 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100);

EMAR-ESI $^+$ m/z : Calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 366,1243; encontrado: 366,1241.

2.20. Síntese da 4-amino-3-(feniletinil)quinolina

A uma solução de 4-cloro-3-(feniletinil)quinolina (**184a**) (50,0 mg; 0,19 mmol) em DMF seca (2 mL) adicionou-se um excesso de azida de sódio (61,8 mg; 0,95 mmol) e a mistura reacional foi mantida em agitação magnética a 120°C, e sob atmosfera de nitrogénio durante 1 h. Após este período, verteu-se sobre água (50 mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etilo (3 x 50 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e levou-se à secura no evaporador rotativo. O resíduo foi retomado em acetona e purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando o diclorometano como eluente. O composto desejado, a 4-amino-3-(feniletinil)quinolina (**185**) foi obtida (27,8 mg; 60%) como um sólido bege, sem recristalização.

4-Amino-3-(feniletinil)quinolina (185); (27,8 mg; 60%); **aspeto**: sólido bege; **p.f.** = 205-206°C;



RMN de ^1H (300,13 MHz; CD_3COCD_3): δ = 6,74 (s, 2H, NH_2); 7,41-7,47 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,51 (ddd, 1H, J 8,0; 7,0 e 1,1 Hz, H-6); 7,64-7,72 (m, 3H, H-7, H-2'',6''); 7,91 (d, 1H, J 8,7 Hz, H-8); 8,26 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-5); 8,60 (s, 1H, H-2);

RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CD_3COCD_3): δ = 85,2 (C-1'); 97,2 (C-2'); 98,1 (C-3); 118,2 (C-4a); 122,6 (C-5); 124,3 (C-1''); 125,8 (C-6); 129,1 (C-4'');

129,3 (C-3'',5''); 130,4 (C-7); 130,5 (C-8); 132,2 (C-2'',6''); 148,9 (C-8a); 152,7 (C-4); 152,9 (C-2);

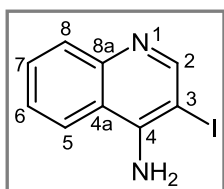
EM/ESI⁺ m/z (%): 245 ([M+H]⁺, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z: Calculado para [C₁₇H₁₂N₂ + H]⁺: 245,1079; encontrado: 245,1064.

2.21. Síntese da 4-amino-3-iodoquinolina

A uma solução de 4-cloro-3-iodoquinolina (**182**) (72,5 mg; 0,25 mmol) em dimetilformamida seca (3 mL) adicionou-se um excesso de azida de sódio (81,4 mg; 1,25 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação magnética à temperatura de 120°C e sob atmosfera de nitrogénio. Após 7 h efetuou-se uma nova adição de NaN₃ (81,4 mg; 1,25 mmol) e após um período total de reação de 23 h verteu-se a mistura sobre água (50 mL), extraiu-se a fase orgânica com acetato de etilo (3 x 50 mL), secou-se em sulfato de sódio anidro e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de 3,6:0,4 de diclorometano:acetona e o produto **183** foi obtido (49,1 mg; 73%), sem recristalização, como um sólido branco.

4-Amino-3-iodoquinolina (183); (49,1 mg; 73%); **aspeto**: sólido branco; **p.f.**= 177-178°C;



RMN de ¹H (300,13 MHz, CD₃COCD₃): δ = 6,42 (br-s, 2H, NH₂); 7,49 (ddd, 1H, *J* 8,0; 6,9 e 1,3 Hz, H-6); 7,69 (ddd, 1H, *J* 8,1; 6,9 e 1,1 Hz, H-7); 7,88 (d, 1H, *J* 8,1 Hz, H-8); 8,23 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,1 Hz, H-5); 8,71 (s, 1H, H-2);

RMN de ¹³C (75,47 MHz, CD₃COCD₃): δ = 74,1 (C-3); 118,8 (C-4a); 122,6 (C-5); 125,1 (C-6); 129,1 (C-8); 129,4 (C-7); 147,9 (C-8a); 150,9 (C-4); 156,3 (C-2);

EM/ESI⁺ m/z (%): 271 ([M+H]⁺, 100);

EMAR-ESI⁺ m/z: Calculado para [C₉H₇IN₂ + H]⁺: 270,9732; encontrado: 270,9722.